

**Untersuchung der Veränderungen der Gefäßmorphologie von Instent-Rezidivstenosen
nach Angioplastie und intrakoronarer Brachytherapie mit Sr-90/Y-90 mittels seriellen
intravaskulärem Ultraschall**

Andrea Zimmermann

Aus der
Medizinischen Poliklinik-Innenstadt
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
komm. Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

**Untersuchung der Veränderungen der Gefäßmorphologie von Instent-Rezidivstenosen
nach Angioplastie und intrakoronarer Brachytherapie mit Sr-90/Y-90 mittels seriellen
intravaskulärem Ultraschall**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Andrea Zimmermann
aus Bad Tölz

2011

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Thomas Schiele

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Ute Wilbert-Lampen
Priv. Doz. Dr. Carsten Rist

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 03.02.2011

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

I	Einleitung	1
I.1	Restenoseursachen	3
I.1.1	Elastic Recoil	3
I.1.2	Intimahyperplasie	4
I.1.2.1	Zellproliferation	4
I.1.2.1.1	Endothel	5
I.1.2.1.2	Glatte Muskelzellen	5
I.1.2.2	Bildung extrazellulärer Matrix	7
I.1.3	Chronisches Remodeling	8
I.2	Problematik der Instent-Restenose	10
I.2.1	Klassifikation des Instent-Rezidivs	11
I.2.2	Diagnostik des Instent Rezidivs	12
I.2.2.1	Nicht-invasive Diagnostik	12
I.2.2.2	Invasive Diagnostik	13
I.2.2.2.1	Quantitative Koronarangiographie	13
I.2.2.2.2	Intravaskulärer Ultraschall	14
I.2.2.2.3	Prädiktoren der Instent-Restenose	16
I.2.3	Behandlungsstrategien des Instent-Rezidivs	17
I.2.3.1	Medikamentöse Therapieansätze	18
I.2.3.2	Mechanische Ablationsverfahren	20
I.2.3.3	Weitere Therapieoptionen	22
I.3	Kardiovaskuläre Brachytherapie	23
I.3.1	Grundlagen der Strahlenphysik	24
I.3.1.1	Definitionen	24
I.3.1.2	Wechselwirkungen von Elektronen mit Materie	25
I.3.1.3	Wechselwirkung von Photonen mit Materie	26
I.3.2	Anwendung radioaktiver Strahlung in der Praxis	27
I.3.2.1	Lokalisation der Zielzellen	28
I.3.2.2	Parameter der Strahlentherapieplanung	29
I.3.2.2.1	Zeitpunkt der Strahlentherapie	29
I.3.2.2.2	Therapeutisch wirksame Dosis	30
I.3.2.2.3	Räumliche Dosisverteilung	31
I.3.2.2.4	Nebenwirkungen	31
I.3.3	Studienlage	33
I.3.3.1	Studien mit γ -Strahlung	33
I.3.3.2	Studien mit β -Strahlung	34
I.3.4	Problematik der kardiovaskulären Brachytherapie	38
I.4	Zielsetzung der Arbeit	39
II	Methodik	40
II.1	Patientengut und Studiendesign	40
II.1.1	Definitionen	41
II.1.2	Angiographie	41
II.1.3	Angioplastie	43
II.1.4	Instrumentarium und praktische Durchführung der vaskulären Brachytherapie ...	43
II.1.5	Instrumentarium und praktische Durchführung des intravaskulären Ultraschalls	46
II.1.6	Statistik	48
III	Ergebnisse	49
III.1	Klinische und angiographische Ergebnisse	49

III.2 Ergebnisse der intravaskulären Ultraschalluntersuchungen.....	53
IV Diskussion	58
IV.1 Patientenkollektiv und Ergebnisse.....	59
IV.2 Quantitative Koronarangiographie	60
IV.3 Intravaskulärer Ultraschall.....	61
V Zusammenfassung.....	64
VI Abkürzungen	66
VII Literaturverzeichnis	67
VIII Danksagung	78
IX Lebenslauf	79

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Elastic Recoil	3
Abbildung 2	Intimahyperplasie.....	4
Abbildung 3	Negatives Remodeling	9
Abbildung 4	Klassifikation der Instent-Restenose.....	11
Abbildung 5	Lebensläufe eines Elektrons und Photons.....	26
Abbildung 6	Novoste Applikationssystem	44
Abbildung 7	Strahlenquelle mit röntgendichten Markern	44
Abbildung 8	Galileo-Applikationssystem.....	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Radionuklide zur Strahlenbehandlung	27
Tabelle 2	Klinische und angiographische Basisdaten.....	49
Tabelle 3	Prozedurale Parameter	51
Tabelle 4	Quantitative angiographische Daten	52

Grafikverzeichnis

Grafik 1	Gefäßlumen im Stent-Segment.....	54
Grafik 2	Stentlumen (St).....	54
Grafik 3	residuale Plaque (RP) des Stent-Segmentes	55
Grafik 4	Querschnitt Membrana elastica externa (EEM)	55
Grafik 5	Gefäßlumen Referenzsegment.....	56
Grafik 6	Plaque mit Media (P+M) des Referenzsegmentes.....	56
Grafik 7	Querschnitt Membrana elastica externa (EEM) Referenzsegment.....	57

I Einleitung

Die Koronare Herzerkrankung stellt in den Industrieländern die häufigste Todesursache dar.

Allein in Deutschland erleiden ca. 300-400 / 100 000 Individuen / Jahr einen Herzinfarkt.

Nach Durchführung der ersten perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie (PTCA)

1977 durch Andreas Grüntzig, eröffneten sich in der interventionellen Kardiologie neue Wege zur Behandlung der Koronaren Herzkrankheit. Seither stieg die Anzahl der durchgeführten Koronarinterventionen von 1984 (2809) bis 2006 (290 761) deutlich an (105).

Da sich im Laufe der Zeit die Kathetermethoden und -techniken ständig verbessert haben, konnte die Indikationsstellung erweitert werden, so dass auch Patienten mit Mehrgefäß-erkrankung, komplexer Koronarmorphologie und ausgeprägter Komorbidität für eine Katheterintervention in Frage kamen. Diese Entwicklung brachte aber auch eine Zunahme der chronischen Restenoserate (bis zu 50%) mit sich, so dass trotz aller Erfolge der PTCA, dieses Problem weiterhin bestehen bleibt.

Durch die Stentimplantation, die erstmals durch Jacques Puel (Toulouse, Frankreich) und Ulrich Sigwart (Lausanne, Schweiz) 1986 erfolgte, konnte die Restenoserate verbessert werden. Hierbei werden die nach alleiniger PTCA akut auftretenden elastischen Rückstellkräfte (Elastic Recoil) sowie eine Gefäßschrumpfung (negatives Remodeling) verhindert, so dass die Neointimabildung die Haupt-Restenoseursache darstellt (40).

Die Restenoserate liegt hier - abhängig von Koronarmorphologie und klinischer Situation - bei ca. 10-50% (6).

Die in vielen Studien untersuchten zahlreichen Behandlungsmethoden der Restenose wie mechanische Ablationsverfahren (z.B. Rotablation, Excimer-Laser, directionale Atherektomie), wiederholte Implantation von unbeschichteten Stents sowie die meisten medikamentösen Therapieansätze erbrachten keinen entscheidenden Erfolg (75).

Die Einführung der kardiovaskulären Brachytherapie (VBT) hat jedoch in zahlreichen Studien ihre Wirksamkeit zur Behandlung des Instent-Rezidivs (ISR) bewiesen (56,72,77,103,113,114,115).

I.1 Restenoseursachen

Nach PTCA/Stentimplantation kommt es im Rahmen einer perivaskulären Entzündungsreaktion zu Heilungsprozessen, vergleichbar mit einer Narbenbildung der behandelten Gefäßwand. Als angiographische Restenose ist eine postinterventionelle Stenose $> 50\%$ des Referenzlumendurchmessers in der 6-Monats-Kontrollangiographie definiert. Zu den Restenoseursachen zählen, wie oben bereits erwähnt, Elastic Recoil, negatives Remodeling sowie die Intimahyperplasie, bei deren Entstehung das Endothel, glatte Muskelzellen, Myofibroblasten und durch die Gefäßläsion ausgeschüttete Entzündungszellen eine zentrale Rolle spielen (82).

I.1.1 Elastic Recoil

Als Elastic Recoil bezeichnet man einen Gefäßrückstellmechanismus mit Verkleinerung des Gefäßdurchmessers unmittelbar nach PTCA. Hierbei wird die nach der Intervention initial erreichte Gefäßlumenerweiterung bereits nach Minuten um bis zu 50% verringert (11,32,100).

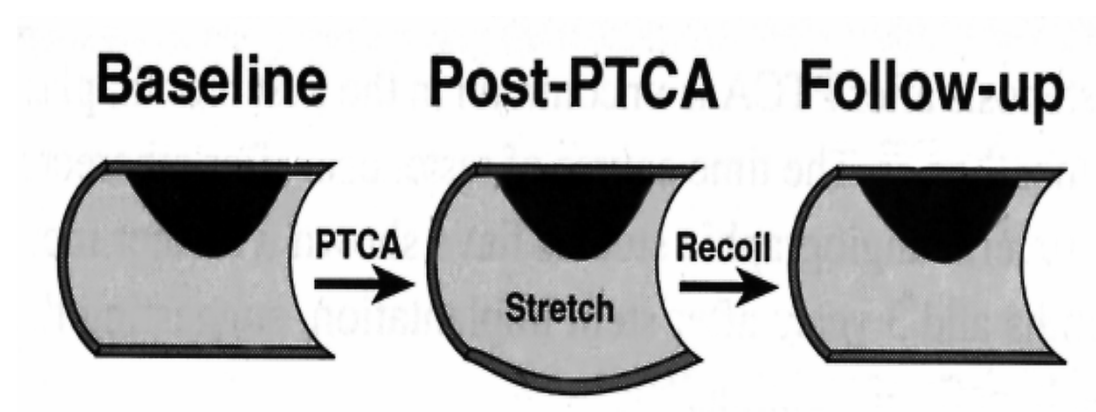


Abbildung 1 Elastic Recoil

Nach PTCA des Zielgefäßes kommt es zunächst zur Lumenzunahme, in der Kontrollangiographie zeigt sich aufgrund des Elastic Recoil eine Lumenverkleinerung

I.1.2. Intimahyperplasie

Die Pathogenese der Intimahyperplasie ist sehr komplex. Es laufen unterschiedliche Mechanismen nebeneinander ab (**Abb.2**).

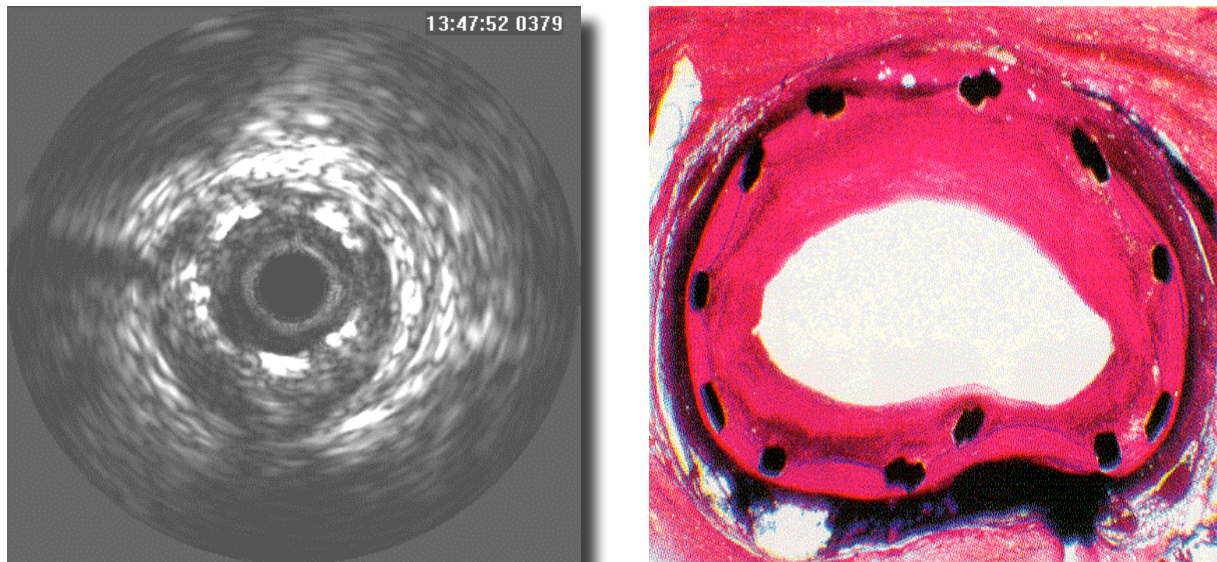


Abbildung 2 Intimahyperplasie

Beispiel einer intrakoronaren In-Stent-Restenose (IVUS links, Histologie rechts mit Intimahyperplasie im Bereich der Stentstreben mit Lumenverkleinerung)

I.1.2.1 Zellproliferation

Durch Zellproliferation mit Beteiligung von Endothel, glatten Muskelzellen bzw.

Myofibroblasten kommt es zur Neointimaformation (38,78).

I.1.2.1.1 Endothel

Nach PTCA entsteht ein lokalisierter Endotheldefekt mit nachfolgender Präsentation von subendotheliale Kollagen an zirkulierendes Thrombin und Thrombozyten mit konsekutiver Thrombusformation, einem potentiellen Stimulus für die Neointimasynthese. Obwohl das Endothel durch Replikation in ca. ein bis zwei Wochen wiederhergestellt ist, trifft dies nicht auf dessen Funktion zu. Wichtige Faktoren wie Stickoxid (NO) und Prostazyklin, die u.a. der Migration und Proliferation von glatten Muskelzellen entgegenwirken, stehen für mehrere Monate nicht mehr zur Verfügung (61,78).

Die Ausprägung der Neointimabildung korreliert daher mit der Intaktheit des Endothels. Darüber hinaus spielt das Ausmaß der postinterventionellen Medialäsion mit Ruptur der Lamina elastica interna und/oder externa sowie das Ausmaß der Verletzung der Adventitia eine entscheidende Rolle (117).

I.1.2.1.2 Glatte Muskelzellen

Nach PTCA wandeln sich glatte Muskelzellen von einem kontraktile zu einem synthetisierenden Phänotyp mit anschließender Proliferation, Migration und Bildung von extrazellulärer Matrix um (92). Über die Herkunft der Neointimazellen aus der Media, der Adventitia von luminal oder von Stammzellen aus dem Knochenmark, liegen unterschiedliche Ergebnisse in Tierversuchen vor.

Die meisten Studien mit Koronararterien vom Schwein postulieren den Ursprung dieser Zellen in der Media (48,89), wohingegen eine Arbeit von Wilcox daraufhin deutet, dass Myofibroblasten nach PTCA in der Adventitia proliferieren, in die Neointima einwandern und dort als α -Aktin-positive Zellen nachweisbar sind (93,94). Dabei erfolgt in der Adventitia u.a. die Expression von Hitzeschockproteinen (Chaperonen), des antiapoptotischen Bcl-2-Protoonkogens, von Myosinschwerketten sowie von Tenascin, einem Protein, das in Wundheilungsprozessen und bei der Zellmigration eine Rolle spielt (19,46,94,118).

Drei Tage nach Verletzung der Koronararterie zeigt sich eine ausgeprägte Zellproliferation in der Adventitia nahe der Media. Nach zwei Wochen finden sich diese Zellen in der Neointima. Schwartz et al. nehmen an, dass Stammzellen aus dem Knochenmark, die α -Aktin präsentieren können, eine wichtige Rolle bei der Neointimaentstehung spielen (87).

Nachdem sich ein wandständiger nicht-okklusiver Thrombus gebildet hat, werden Entzündungszellen mittels Chemotaxis angelockt. In den Koronararterien vom Schwein wandern z.B. ca. drei bis acht Tage nach PTCA Monozyten, die sich in Makrophagen umwandeln, Neutrophile sowie Lymphozyten von luminal in den Thrombus ein. Diese Zellen schütten u.a. Zytokine sowie Wachstumsfaktor aus, woraufhin sich α -Aktin positive Zellen zeigen, die ca. eine Woche nach PTCA eine fibröse Kappe an der Thrombusspitze formen.

Die Tatsache, dass sich Zellen, die glatten Muskelzellen ähnlich sind, zuerst von luminal zeigen, weist auf deren Herkunft aus dem Blut hin.

Zusammenfassend ist die Herkunft der Zielzellen also aus dem Blut, der Media, der Adventitia sowie dem Knochenmark denkbar. Die beschriebene Migration und Proliferation dieser Zellen innerhalb des gebildeten Thrombus führen schließlich zu einer deutlichen Dickenzunahme der Neointima.

I.1.2.2 Bildung extrazellulärer Matrix

Ein anderer Aspekt der Neointimabildung stellt neben der Zellproliferation die Bildung extrazellulärer Matrix dar. Diese findet in einer späteren Phase des Restenoseprozesses statt. Die Restenoseentstehung und Zellproliferation korrelieren zeitlich nicht exakt miteinander, da der Restenoseprozess nach ca. drei bis sechs Monaten ein Plateau erreicht, während die Zellproliferation bereits nach ein paar Wochen zurückgeht. Insgesamt bestehen nur ca. 11% der Neointima aus zellulärem Material, der Großteil besteht aus myxoidem Gewebe (87). Die Hauptbestandteile der extrazellulären Matrix setzen sich aus Kollagen- und Elastinbildenden Zellen, Zelladhäsions- und anti-adhäsiven Molekülen wie z.B. Fibronectin, Laminin und Hyaluronsäure zusammen (87).

In einem Restenose-Modellversuch am Kaninchen zeigte sich eine deutlich vermehrte Synthese von Kollagen, Elastin und Proteoglykanen ein, zwei und vier Wochen nach PTCA in den Iliakalgefäßen (102). Ähnliches wurde in menschlichen Koronargefäßen mit Arteriosklerose sowie Restenose beobachtet. Hierbei handelte es sich um Proteoglykane wie Biglycan, Decorin sowie Kollagen vom Typ I, III und IV (80).

Bis jetzt konnten die Matrixproteine, die bei der Migration von glatten Muskelzellen in die Intima eine Rolle spielen, nur teilweise identifiziert werden. Osteopontin ist z.B. in Gewebe, das Remodelingprozessen unterliegt, zu finden. Hierbei können Zellen über Integrine wie z.B. $\alpha V\beta 3$ an Osteopontin binden und so die Migration von glatten Muskelzellen fördern (45). Die genaue Bedeutung von extrazellulären Matrixproteinen im Hinblick auf die Migration von glatten Muskelzellen ist noch nicht geklärt.

I.1.3 Chronisches Remodeling

Remodeling kann in zwei Arten unterteilt werden: das positive Remodeling, eine adaptive Gefäßerweiterung, sowie das negative Remodeling, ein Gefäßschrumpfungsprozess, einer der Restenosemechanismen (91).

Ersteres wird in der frühen Phase der Arteriosklerose zur Kompensation bei zunehmender Plaquegröße beobachtet. Beträgt jedoch das Plaquevolumen mehr als 40% des Gefäßlumens, so ist die Kapazität der adaptiven Gefäßerweiterung meist erschöpft.

Negatives Remodeling (**Abb. 3**) als Ursache des Gefäßlumenverlusts nach PTCA wurde erstmals in Tierversuchen vermutet, da hierbei nur wenig Neointima bei großem Lumenverlust nachzuweisen war. Dies konnte auch durch Autopsiedaten von Patienten, die sich im Laufe ihres Lebens einer PTCA unterzogen hatten, bestätigt werden. Die Größe des Gefäßlumens, gemessen im Bereich der Membrana elastica externa, war in restenotischen Abschnitten zurückgegangen, während an den übrigen Stellen ohne wesentliche Stenosen eine Erweiterung festgestellt werden konnte.

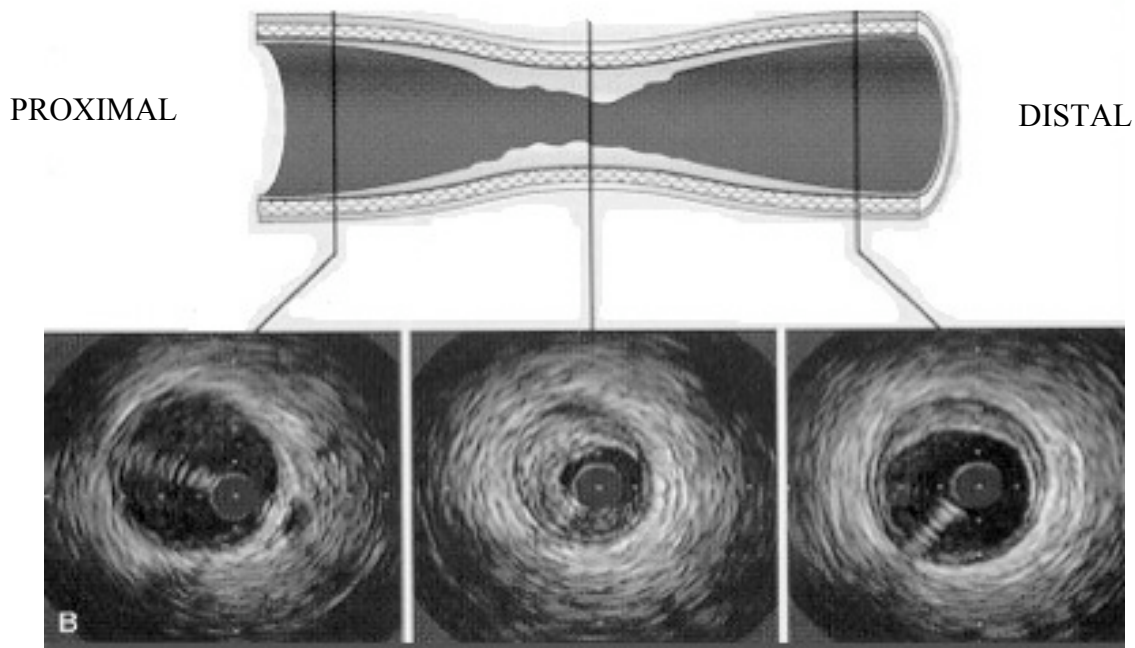


Abbildung 3 Negatives Remodeling

Beispiel für negatives Remodeling mit Lumenverkleinerung im Bereich der medial gelegenen Restenose

In einer Arbeit von Mintz et al. (67) ergaben sich sechs Monate nach PTCA im intravaskulären Ultraschall (IVUS) zwei Patientengruppen. In der einen Gruppe zeigte sich eine adaptive Lumenvergrößerung, in der Anderen eine Gefäßschumpfung.

87% des Lumenverlusts zwischen dem 1. und 6. Monat konnten auf die Gefäßschumpfung zurückgeführt werden. Negatives Remodeling tritt nach PTCA, Rotablation und Excimer-Laser-Behandlung auf. Bei der directionalen Atherektomie herrschen unterschiedliche Meinungen über deren Einfluss auf den Gefäßschumpfungsprozess (13).

I.2 Problematik der Instent-Restenose

Nach der ersten Stentimplantation durch Ulrich Sigwart und Jaques Puel 1986 kam es zu einer deutlichen Verbesserung der Restenoserate. Doch aufgrund der konsekutiven akuten/subakuten Stenthrombose wurden koronare Stents zurückhaltend und nur bei speziellen Indikationen wie z.B. drohendem Gefäßverschluss bei Dissektion eingesetzt.

Nach Verbesserung des Stentdesigns, der Implantationstechnik sowie der Einführung der dualen Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel konnte die Stent-Thromboserate deutlich reduziert werden (<2-3%). Bei > 80% der durchgeführten Interventionen erfolgt eine Stentimplantation (106). Diese führt zu einer deutlichen Reduktion der Restenoserate, da durch eine Gefäßlumenvergrößerung die Verkleinerung des Lumens durch die Neointima kompensiert wird. Im Gegensatz zur alleinigen PTCA wird das akute Elastic Recoil sowie das negative Remodeling verhindert (26,95). Deshalb stellt in erster Linie die Neointimabildung die Hauptrestenoseursache dar. Diese tritt um so häufiger auf, je komplexer die Koronarmorphologie und die klinische Situation sich darstellen. Innerhalb von zwei Jahren muss mit einer ISR-Rate von 10-50% mit erneuter Revaskularisation des Zielgefäßes in 4-50% der Fälle gerechnet werden (6).

I.2.1 Klassifikation des Instant-Rezidivs

Die Klassifikation des ISR durch Mehran et al. ist in der interventionellen Kardiologie allgemein anerkannt (63). Diese umfasst die Länge und Morphologie der Läsion im Stent sowie im Bereich der angrenzenden Gefäßsegmente. Die Einteilung erfolgt in vier Typen:

- 1: fokal (Länge $\leq 10\text{mm}$)
- 2: diffus (Länge $> 10\text{mm}$, ISR auf den Stent begrenzt)
- 3: proliferativ (Länge $> 10\text{mm}$, ISR die angrenzenden Gefäßsegmente überschreitend)
- 4: okklusiv (totaler Verschluß des Stents durch das ISR)

Der Typ 1 wird noch in die Gruppen A-D eingeteilt, welche die Lage des fokalen ISR in Bezug zum Stent beschreiben (**Abb. 4**).

A: im Bereich von Stentlücken

B: randständig

C: fokal im Hauptteil des Stents

D: multifokal

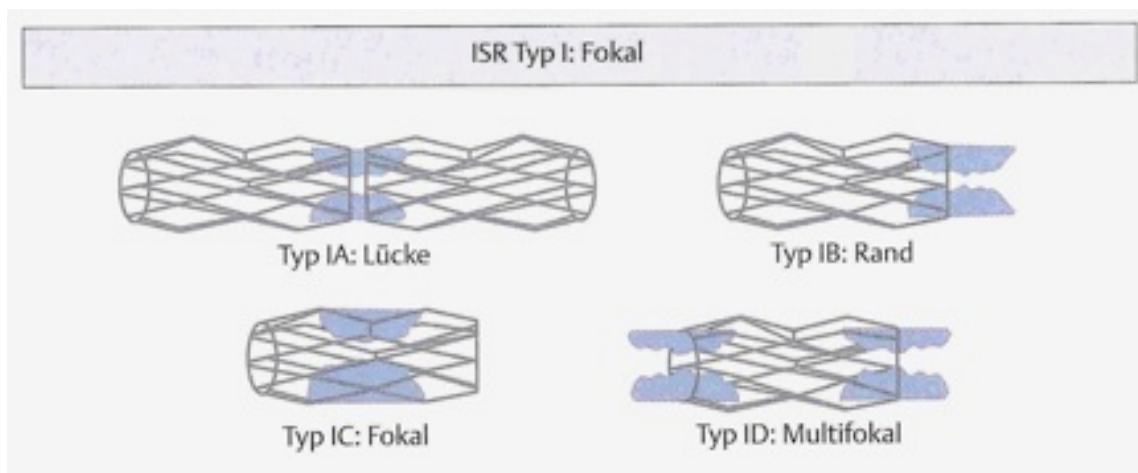


Abbildung 4 Klassifikation der Instant-Restenose modifiziert nach Mehran et al (63,54)

I.2.2 Diagnostik des Instent Rezidivs

Bei aufgrund klinischer Symptomatik vermutetem ISR bzw. hoher Restenosewahrscheinlichkeit bei beispielsweise kleinen Gefäßen (< 2,5mm) und langen Läsionen (> 20mm), stehen zur Diagnostik des ISR invasive sowie nicht-invasive Verfahren zur Verfügung.

I.2.2.1 Nicht-invasive Diagnostik

Das ISR kann nicht-invasiv im Rahmen einer Belastungsuntersuchung evaluiert werden. Die Ergometrie allein weist hierbei nur eine Sensitivität von 46% bzw. eine Spezifität von 77% auf (27). Bildtechnische Verfahren wie die Stressechokardiographie sind mit einer Sensitivität von 63% und einer Spezifität von 87% zuverlässiger und werden daher häufig angewandt (27,84). Insgesamt ist es jedoch bei Patienten, die belastungsabhängige Beschwerden bzw. eine instabile Angina-pectoris-Symptomatik aufweisen, kostengünstiger und nicht zuletzt zeitsparender, diese direkt einer invasiven Diagnostik zuzuführen (101). Eine Stressdiagnostik sollte vor allem bei Patienten mit erhöhtem Risiko für ein ISR wie z.B. reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion, koronarer Mehrgefäßerkrankung, Stenosen im Bereich der proximalen LAD, überlebter plötzlicher Herztod oder Diabetes mellitus durchgeführt werden. (30,101).

I.2.2.2 Invasive Diagnostik

Zur invasiven Evaluierung des ISR stehen die quantitative Koronarangiographie (QCA) sowie der IVUS zur Verfügung.

I.2.2.2.1 Quantitative Koronarangiographie

Das Prinzip der QCA beruht auf einer automatischen Konturerkennung des untersuchten Gefäßes anhand der Graustufenveränderung des Gefäßrandes. Durch den Untersucher wird das proximale und distale Ende festgelegt, die Gefäßkontur korrigiert und dieser Gefäßabschnitt in Relation zu einem gesunden Referenzsegment gesetzt (54). Eine Lumeneinengung durch eine >50%ige Stenose in der 6-Monats-Kontrolle wird als Restenose definiert. Hierbei liegt die Inzidenz der angiographischen Restenose bei 30-50% (43). Obwohl die Koronarangiographie als diagnostischer Standard gilt, ist auch diese Limitationen unterlegen. So zeigen Validierungsstudien eine Unterschätzung des minimalen Lumendurchmessers von Stenosen in expandierten Stents in bis zu 20% der Fälle vor allem in kleinen Gefäßen (15,49). Die Entstehung der Restenose in Nativgefäßen nach PTCA, nach mechanischer Plaqueabtragung oder nach Stentimplantation weist ein ähnliches chronologisches Muster auf. Bei der Mehrzahl der Patienten zeigt sich nach PTCA eine Restenoserate von 32,8% nach sechs Monaten.

Davon kommt es vor allem in den ersten fünf Monaten zur Ausbildung von restenotischen Läsionen. In den Kontroll-Untersuchungen nach dem 9. Monat treten diese nur noch selten auf (43).

Ein durch VBT behandeltes ISR ist durch einen anderen Restenose-Prozess gekennzeichnet. Es hat sich gezeigt, dass eine wiederholte Restenose nicht nach sechs Monaten abgeschlossen ist, sondern sich mit schrittweiser Rückbildung über insgesamt 24 Monate und länger hinziehen kann. In einer Arbeit von Schiele et al. zeigte sich bei 98 Patienten, die in angiographischen Kontrollen nachuntersucht wurden, eine Restenoserate von jeweils $11,2 \pm 5\%$ nach sechs Monaten, $24,5 \pm 5\%$ nach zwölf Monaten und $28,5 \pm 6\%$ nach 24 Monaten (83).

I.2.2.2.2 Intravaskulärer Ultraschall

Da durch den IVUS die Beurteilung des Gefäßlumens, der Plaquemorphologie sowie der Eigenschaften der angrenzenden Gefäßwände möglich ist, konnte diese Methode wesentlich zum Verständnis des Restenoseprozesses beitragen.

In einer Studie von Hoffmann et al. konnte gezeigt werden, dass das ISR hauptsächlich durch Neointimabildung zustande kommt (40). Die Neointimabildung folgt dabei einem bimodalen Verteilungsmuster. Dies wurde an einer Kohorte von mehr als 1000 Patienten beobachtet (85). Es ergab sich keine Korrelation von Stentgröße und Ausmaß der Neointimaformation (41). In kleineren Gefäßen ist die Restenoserate höher, da hier ein kleinerer Stent die gleiche Menge an Neointimahyperplasie kompensieren muss.

Nach Stentimplantation kommt es nicht nur im Stent selbst zur Plaquebildung, sondern auch in den Gefäßschichten um den Stent herum (42). Nakamura konnte in seriellen IVUS-Untersuchungen nach Stentimplantation zeigen, dass die Neointimabildung im Stent invers zum positiven Remodeling um den Stent korreliert (71). Daher führt positives Remodeling bedingt durch eine hohe Plaquelast vor Stentimplantation zu einer vermehrten Neointimaformation und somit zu einer höheren Restenoserate (73,119).

Das Ausmaß der Neointimabildung hängt vom Stenttyp- und -Design ab. Bei selbstexpandierenden Stents tritt diese im Vergleich zu durch einen Ballon entfalteten Stent vermehrt auf. Eine Kompensation erfolgt durch erneute Dilatation bereits vorhandener selbstexpandierender Stents mit gleichem Ergebnis bezüglich des späten Lumenverlustes und des daraus resultierenden Lumendurchmessers in den Kontroll-Untersuchungen in beiden Gruppen (51,70). Bezüglich des Stentdesigns ergab sich in zwei Arbeiten, dass es bei slotted-tube (Stent aus einem Metallrohr mit ausgestanzter Gitterstruktur mit rautenförmigen Maschen) und welded coil-Stents (spiralförmiger Stent) im Vergleich zu Stents mit einem neueren gefalteten Ringdesign zu vermehrter Neointimabildung kommt (39,122).

Bei den Mechanismen, die zu einer zunehmenden Restenoserate führen, spielt die Stentstrebenstärke eine große Rolle. In der randomisierten ISAR-STEREO (Intracoronary Stenting and Angiographic Result Strut Thickness Effect on Restenosis Outcome) -Studie führte eine verminderte Stentstrebenstärke zu einer deutlich reduzierten Neointimabildung (14,5 vs. 29,0%; $p < 0,01$) (33).

Die Präzision der durch IVUS gewonnenen Daten wurde in mehreren Studien überprüft. In-vitro-Experimente an Plexiglasphantomen ergaben eine durchschnittliche Abweichung vom wahren Lumendurchmesser von nur $0,65 \pm 1,24\%$ sowie eine geringfügig größere Variation in kleineren Gefäßen (110).

Für das ISR zeigt sich eine gute Korrelation zwischen dem durch IVUS in zwei Ebenen gemessenem mittleren Durchmesser der Intimahyperplasie und der durch die QCA gemessenen Stenose in Prozent ($r=0,74$; $p<0,0001$) sowie des Lumenverlustes ($r=0,72$; $p<0,0001$) (74).

Die Stentlänge wird durch IVUS aufgrund einer Bild-Verzerrung durch exzentrische Katheterlage leicht überschätzt ($8,4 \pm 12,33\%$; $p=0,06$) (15).

I.2.2.2.3 Prädiktoren der Instent-Restenose

Aufgrund des komplexen Restenoseprozesses ergeben sich viele Parameter, die ein ISR begünstigen. Zu den klinischen Prädiktoren zählen männliches Geschlecht, Diabetes mellitus, instabile Angina pectoris, Z.n. Myokardinfarkt, dialysepflichtige Niereninsuffizienz sowie Z.n. Restenose. Den wichtigsten Faktor stellt hierunter der Diabetes mellitus dar. Mit meist diffuser Neointimaformation ergibt sich hier eine Restenoserate von ca. 50% (23). Weitere Prädiktoren sind der Polymorphismus des Glykoprotein-IIIa-Rezeptors, der Deletions-Insertionspolymorphismus, die Plasmaaktivität des Angiotensin-I-Converting Enzyms sowie die linksventrikuläre Auswurffraktion/Funktion (82).

Die Koronarmorphologie stellt den wichtigsten Prädiktor für die sich sowohl klinisch als auch angiographisch manifestierende Restenose dar. Der postinterventionell gemessene minimale Lumendurchmesser ist hierbei die relevanteste Determinante bezüglich des Langzeit-Ergebnisses. So ist ein minimaler Durchmesser $< 2,6\text{mm}$ mit einer 1,8-fach erhöhten Restenoserate assoziiert (96).

Desweiteren spielen angiographisch vor allem überdurchschnittlich lange Läsionen, die Komplexität der Läsion, eine PTCA von Bypass-Gefäßen, eine Wiedereröffnung von chronischen Verschlüssen sowie ostiale oder Bifurkationsstenosen eine Rolle. Durch IVUS gemessene Daten ergaben, dass die Plaquegröße vor Stentimplantation einen unabhängigen Prädiktor des ISR darstellt (82).

I.2.3 Behandlungsstrategien des In-stent-Rezidivs

Die Behandlung des ISR hat sich als problematisch erwiesen. In zahlreichen Studien wurden medikamentöse Therapieoptionen sowie mechanische Ablationsverfahren untersucht. Weitere Therapiestrategien sind die Proliferationshemmung Neointima-bildender Zellen durch die VBT sowie die Implantation medikamentenbeschichteter Stents (Drug-eluting Stents= DES).

I.2.3.1 Medikamentöse Therapieansätze

Da die Entstehung eines wandständigen Thrombus maßgeblich an der Neointimabildung beteiligt ist, wurden viele Studien mit Thrombozytenaggregationshemmern bzw. Antikoagulantien wie z.B. Acetylsalicylsäure, Dipyridamol, Thromboxan-A₂-Rezeptor-Antagonisten, Prostacyclin, Omega-3-Fettsäuren, Ticlopidin, Dextranen, unfractioniertem und niedermolekularem Heparin, Hirudin sowie Cumarinen durchgeführt, die ohne Einfluss auf die Restenoserate blieben (82). Auch Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten erbrachten keinen entscheidenden Erfolg. Unter Abciximab zeigte sich jedoch in einer Subgruppen-Analyse der EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting) -Studie eine Reduktion des primären Endpunktes bestehend aus Tod, akuter Myokardinfarkt sowie erneut notwendiger Revaskularisation der Zielläsion innerhalb der ersten 30 Tage nach Intervention (25).

Daraufhin wurde in der randomisierten DANTE (Diabetes Abciximab Stent Evaluation) -Studie untersucht, ob es hierbei zu einer Reduktion der Restenoserate durch Verminderung der Neointimabildung kommt. IVUS-Messungen zeigten keine signifikante Reduktion (16). Im Gegensatz dazu ergab die randomisierte ISAR-SWEET (Intracoronary Stenting and Anti-Thrombotic Regimen: Is Abciximab a superior way to eliminate elevated thrombotic risk in diabetes?) -Studie in der 1-Jahres-Kontrolluntersuchung einen signifikant reduzierten sekundären Endpunkt, die angiographisch bestimmte binäre Restenoserate, mit Abciximab im Vergleich zu Placebo (28,9 vs. 37,8%; $p=0,01$). Der primäre Endpunkt, bestehend aus Tod und Myokardinfarkt, war vergleichbar (62). Aufgrund der im Rahmen des Restenoseprozesses auftretenden Entzündungsreaktion wurden antiinflammatorische Substanzen wie z.B. Glukokortikoide oder Tranilast, ein Zytokin-Inhibitor, untersucht.

Auch diese hatten keinen Effekt (82). Inhibitoren von Wachstumsfaktoren zeigten große Effekte auf die Neointimaformation in vitro. Trepidil, ein Inhibitor des von Thrombozyten freigesetzten Wachstumsfaktors PDGF (platelet derived growth factor), wurde in der STARC (Studio Trepidil vs. Aspirin nella Restenosis Coronarica) -Studie untersucht. Hierbei war die Restenoserate bei Patienten, die mit Trepidil behandelt wurden, signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (59). Andere potentielle Inhibitoren der Neointimasynthese wie Angiopeptin, ACE-Hemmer oder NO zeigten ebenfalls keine Wirkung. Durch Hemmung der Transformation und Proliferation von glatten Muskelzellen wurden Calciumantagonisten als mögliche Therapieoption in Betracht gezogen. In der randomisierten VESPA (Verapamil Slow-Release for Prevention of Cardiovascular Events) -Studie konnte nur eine signifikante Reduktion der exzessiven Restenoseformation (Stenosegrad > 75%) durch Verapamil im Vergleich zu Placebo (7,8 vs. 13,7%; $p=0,014$) erzielt werden.

Bezüglich des späten Lumenverlustes, des minimalen Lumendurchmessers sowie des Reingewinns des Gefäßdurchmessers in der Kontrolluntersuchung ergab sich kein Unterschied (12).

Oral verabreichtes Sirolimus wurde - neben mehreren Pilotstudien - in einer randomisierten kontrollierten Studie untersucht (34). In den frühen Beobachtungsstudien kam es zu keiner deutlichen Reduktion der Restenoserate, am ehesten verursacht durch eine niedrige Dosierung von 2 mg zum Zeitpunkt der Stentimplantation. Im Vergleich hierzu erbrachten Daten von Hausleiter et al., dass sich bei höheren Dosierungen von 8 mg bzw. 24 mg Sirolimus additiv 2 Tage postinterventionell ein vergleichbares Ergebnis in der niedrigeren Dosierungs- sowie in der Placebogruppe ergab. Dies ist teilweise durch den sehr geringen Lumenverlust in der Placebogruppe zu erklären. Signifikant bessere Daten ergaben sich in der Hochdosisgruppe (Lumenverlust $0,60 \pm 0,56$ mm vs. $0,72 \pm 0,70$ mm vs. $0,49 \pm 0,54$ mm).

Die binäre Restenoserate nach sechs Monaten lag bei 42,2% vs. 38,6% vs. 22,1%, die Rate notwendiger Revaskularisationsmaßnahmen an der Zielläsion nach 12 Monaten bei 25,5% vs. 24,3% vs. 15,2% (34). In Verbindung mit DES spielt Sirolimus eine wichtige Rolle, auf die im Weiteren noch eingegangen wird.

1.2.3.2 Mechanische Ablationsverfahren

Zur Behandlung des ISR wurden verschiedene mechanische Ablationsverfahren untersucht. Hierbei zeigte sich, dass Methoden wie die Excimer-Laser-Angioplastie, die direktionale Atherektomie und die Hochfrequenzrotablation keinen wesentlichen Vorteil gegenüber einer konventionellen PTCA aufweisen. Dies wurde durch zahlreiche Studien belegt (75).

Eine PTCA mit hohen Inflationsdrücken oder überdimensionierten Ballons führte durch ein ausgeprägtes akutes Elastic Recoil zu keinem verbesserten akuten Lumengewinn (4,9,10,24,79).

Beim Cutting-Ballon wird durch eine Längsinzision des Atheroms mittels drei bzw. vier integrierter Mikromesser (Atherotome), die in Längsrichtung auf einem Ballon montiert sind, eine Aufdehnung von Koronarstenosen erleichtert (54). Obwohl erste Studien eine Überlegenheit gegenüber alleiniger PTCA vermuten ließen, ergab die randomisierte RESCUT (Restenosis Cutting Balloon Evaluation Trial) -Studie neben weiteren Studien keine verbesserten Ergebnisse bei der Behandlung des ISR (3,8,68,69).

Ein weiteres mechanisches Verfahren stellt der Excimer Laser dar. Hierbei erfolgt die Plaqueabtragung über Vaporisation durch gepulste Abgabe hochenergetischer Laserstrahlen (XeCl, Wellenlänge 300 nm). Auch diese Methode erbrachte keinen entscheidenden Erfolg (52,65,66). Darüber hinaus ist neben den hohen Kosten dieses Verfahrens mit einer erhöhten Komplikationsrate durch Perforation bzw. Dissektion aufgrund von Dampfblasenbildung an der Katheterspitze zu rechnen.

Mit der Hochfrequenzrotablation bietet sich eine weitere Möglichkeit Plaquematerial mechanisch abzutragen. Durch Vorschieben eines olivenförmigen, diamantbesetzten Bohrkopfes, der durch eine Druckluftturbine mit 150 000-190 000 Umdrehungen/Minute angetrieben wird, entstehen feinste Plaquepartikel. In der ARTIST (=Angioplasty vs. Rotational Atherectomy for Treatment of In-Stent Restenosis Trial) - und ROSTER (=Rotational Atherectomy vs. Balloon Angioplasty for diffuse ISR) -Studie konnte bei der Behandlung des ISR im Vergleich zur konventionellen PTCA kein verbessertes Resultat aufgezeigt werden. Dies ist am ehesten damit zu erklären, dass sich hierbei zwar fibröse oder verkalkte Strukturen gut entfernen lassen, die Materialabtragung beim verhältnismäßig weichen ISR jedoch sehr gering ist (98,99,109).

Bei der direktionalen Atherektomie wird das Plaquematerial durch ein Schneidemesser, das über einen Elektromotor angetrieben wird, abgetragen. Während des Schneidevorgangs drückt ein dem Messer gegenüberliegender Ballon das Schneidefenster, in dem Plaquematerial gesammelt wird, gegen die Gefäßwand. Auch diese Methode erzielte nicht den gewünschten Erfolg (18,58,81). Zwar ist hierbei ein sehr hoher Materialabtrag möglich, es kommt jedoch zu einer relativ starken, überschießenden, erneuten Intimaproliferation, daneben kann es zu einer Beschädigung der Stentstreben kommen. Auch dieses aufwendige Verfahren ist teuer.

Schließlich führt auch eine erneute bzw. wiederholte Stentimplantation nicht zu einer Lösung des ISR-Problems. Durch Einbringung zusätzlichen Stentmaterials wird der akute Lumen-gewinn reduziert und die für eine adäquate Aufdehnung erforderliche Hochdruckdilatation mit überdimensioniertem Ballon führt analog zu den de-novo-Stenosen zu einer vermehrten Neointimabildung (5,7,22,64).

1.2.3.3 Weitere Therapieoptionen

Zu den weiteren Therapieoptionen des ISR zählen die DES sowie die VBT.

Seit ca. acht Jahren spielen DES zur Behandlung des ISR eine große Rolle. Durch Freisetzung antiproliferativer Substanzen werden die Restenoserate sowie erneute Revaskularisationsmaßnahmen deutlich reduziert (20). DES werden meist bei überdurchschnittlich langen Läsionen, kleinen Gefäßen, bei hochgradigen Stenosen und vor allem bei Diabetikern eingesetzt. Zu den meistverwendeten DES in Deutschland zählen der mit Sirolimus (Rapamycin, Makrolidantibiotikum) beschichtete Cypher®-Stent sowie der mit Paclitaxel (Zytostatikum) beschichtete Taxus®-Stent. Des Weiteren kommt der mit Zotarolimus beschichtete Endeavor®-Stent und der mit Everolimus versehene Xience®-Stent zur Anwendung. Die beiden erstgenannten Stents sind in Studien mit primärem klinischen Endpunkt sowohl bei de-novo-Stenosen in Nativgefäßen als auch beim ISR wirksam. Da auch hier Spätthrombosen auftraten, wurde im Rahmen der dualen Plättchenhemmung die Clopidogrel-Gabe auf im Durchschnitt 12 Monate erweitert und die Indikationen zur Implantation strenger gestellt. Dennoch stellen DES eine vielversprechende Therapieoption zur Behandlung des ISR dar.

I.3 Kardiovaskuläre Brachytherapie

Von der Neointimabildung als Hauptproblem ausgehend, besteht der Ansatzpunkt für die VBT in der proliferationshemmenden Wirkung ionisierender Strahlung. Für die Durchführung stehen verschiedene Applikationsformen wie z.B. Metalldraht, Pillen, Stents, Keramik und Flüssigkeit zur Verfügung. Hierbei werden radioaktive Stoffe verwendet, deren instabiler Atomkern (Radionuklide) beim Zerfall in einen stabilen Zustand übergeht und hochenergetische Teilchen aussendet. Diese können aufgrund ihrer Eigenschaften in drei Arten unterteilt werden: α -, β - und γ -Strahlen, wobei nur die beiden zuletzt erwähnten Strahlungs-Arten zur Anwendung kommen. Zur Durchführung der VBT ist die enge Zusammenarbeit von Kardiologen, Strahlentherapeuten und Medizinphysikern notwendig. Indikationen zur Durchführung der VBT bestehen beim ISR, insbesondere nach wiederholtem Rezidiv, bei Vorliegen von langstreckigem ISR, bei Diabetikern, bei frühen Restenosen (< 6-8 Wochen) sowie bei diffusem ISR in Bypass-Gefäßen.

I.3.1 Grundlagen der Strahlenphysik

Im Rahmen der VBT werden vorab einige Grundbegriffe erläutert.

I.3.1.1 Definitionen

Aktivität:

Die Aktivität einer radioaktiven Quelle hat die Einheit Becquerel (Bq). Bei einem Bq findet ein Kernzerfall pro Sekunde statt. Die alte und noch verwendete Einheit ist Curie (Ci), dabei gilt: $1\text{mCi} = 37\text{ MBq}$. Die Aktivität ist ein Maß der Quellenstärke.

Dosis:

Hierbei handelt es sich um die absorbierte Energie pro Kilogramm Materie mit der Einheit Gray (Gy). $1\text{ Gy} = 1\text{ J/kg}$. Die alte Einheit ist rad ($1\text{ Gy} = 100\text{ rad}$).

Dosisäquivalent:

Dies ist das Maß für die biologische Aktivität einer Quelle und ergibt sich aus dem Produkt von Dosis und dem sogenannten Qualitätsfaktor. Der Qualitätsfaktor beträgt für α -Teilchen und Neutronen 20 und 10, für Photonen und Elektronen 1. Die Einheit des Dosisäquivalents ist Sievert (Sv), die alte Einheit ist rem ($1\text{ Sv} = 100\text{ rem}$). Das Dosisäquivalent wird zur Quantifizierung des therapeutischen Effekts der Strahlung im Strahlenschutz verwendet.

I.3.1.2 Wechselwirkungen von Elektronen mit Materie

Elektronen haben eine niedrige Masse sowie eine negative elektrische Ladung. Aufgrund dieser Ladung finden Wechselwirkungen von Elektronen und Atomkernen in der Materie statt. Die Elektronen verlieren hierbei Energie, ändern ihre Richtung und als Sekundärstrahlung wird dabei ein Photon ausgesendet, die sogenannte „Bremsstrahlung“. Deren Intensität ist bei Wechselwirkungen von Elektronen mit Materie niedriger Atomzahl (z.B. Wasser) gering, nimmt jedoch bei schweren Metallen deutlich zu. Reagiert ein Elektron mit einem anderen Elektron, so verliert das ursprüngliche Elektron ebenfalls Energie, wird gestreut und überträgt auf das Zweite so viel Energie, dass dieses selbst Ionisationen hervorrufen kann. Ist eine bestimmte Strecke zurückgelegt, so hat das Elektron alle Energie verloren und kommt nicht weiter voran. Wegen des relativ konstanten Energieverlustes ist die Eindringtiefe direkt von der Energie abhängig. Die höchstmögliche Energie von β -Teilchen liegt bei einigen MeV, weswegen diese nur einige cm in Wasser oder Gewebe eindringen und dort viele Ionisationen und vereinzelt auch sekundäre Photonen verursachen. Hierbei wird die Dichte der Ionisationen nahe der radioaktiven Quelle vor allem durch Streuung und Absorption von Elektronen bestimmt. Die Bremsstrahlungsphotonen zeigen nur wenig Wechselwirkungen (38) (**Abb. 5**).

I.3.1.3 Wechselwirkung von Photonen mit Materie

Im Gegensatz zu den Elektronen besitzen die Photonen (γ -Teilchen) weder eine elektrische Ladung noch eine Masse. Photonen verlassen den Patientenkörper ohne wesentliche Wechselwirkungen. Einzig die Übertragung von Energie auf ein sekundäres Elektron führt zu Ionisationen. Das Photon verliert hierbei in gleichem Maße Energie und wird gestreut. Dieser Vorgang wird als indirekt ionisierende Strahlung bezeichnet (**Abb. 5**). Die Absorption von γ -Strahlung wird aufgrund der wenigen Wechselwirkungen durch die Halbwertsdicke bestimmt. Es handelt sich dabei um die Dicke eines Materials die nötig ist, um die Anzahl der ursprünglichen Photonen auf die Hälfte zu reduzieren (z.B. Halbwertsdicke von Ir-192-Strahlung in Blei: 4-5 mm). Die Dichte der Ionisationen der radioaktiven Quelle wird durch die Dichte sekundärer Elektronen bestimmt und folgt somit der quadratischen Abnahme mit dem Abstand zur Quelle (38).

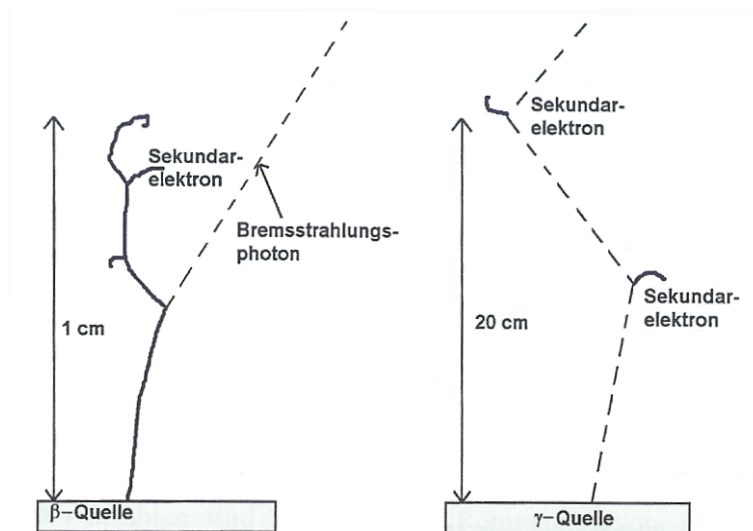


Abbildung 5 Lebensläufe eines Elektrons und Photons
Mit freundlicher Genehmigung von Springer Science and Business Media (38).

I.3.2 Anwendung radioaktiver Strahlung in der Praxis

Der Effekt der Strahlentherapie ist abhängig von der Art der Strahlung (α -, β -, γ -), der Energie der Strahlung (MeV) und der Dosis (Gy=J/kg). Die wichtigste Wirkung der Strahlentherapie ist der Verlust der Teilungsfähigkeit von Zellen. Nach Bestrahlung (Dosisbereich von ca. 1-20 Gy) kann zwar eine verzögerte Zellteilung mit verlängertem G2-Stadium noch stattfinden, bei den nachfolgenden Teilungsversuchen kommt es aber dann zum Zelluntergang. Dieser Vorgang kann quantitativ durch den Koloniebildungstest belegt werden. Hierbei wird die Fraktion überlebender Zellen nach Bestrahlung ermittelt. Mit einer Dosis zwischen 1 und 2 Gy wird die Zahl der überlebenden Zellen bei Säugetieren in vitro auf ca. 37% reduziert. Die Anwendung von Strahlenquellen kann zeitlich befristet über einen Katheter während der PTCA oder permanent durch Implantation eines radioaktiv beschichteten Stents erfolgen. In der nachfolgenden Tabelle (**Tab. 1**) sind die wichtigsten Radionuklide mit der jeweils für die Strahlenbehandlung notwendigen Aktivität aufgeführt:

Tabelle 1 Radionuklide zur Strahlenbehandlung
Mit freundlicher Genehmigung der Springer Science and Business Media (38).

Element	Nuklid	Strahlenart	Maximale Energie (MeV)	Mittlere Energie (MeV)	Halbwertszeit	Aktivität für 15 Gy auf 2mm über 30mm Länge
Phosphor	P-32	β	1,71	0,70	14,3 Tage	1,8 GBq
Yttrium	Y-90	β	2,28	0,93	2,7 Tage	1,3 GBq
Strontium/ Yttrium	Sr-90/ Y-90	β	2,28	0,93	28,5 Jahre	1,3 GBq
Rhenium	Re-188	$\beta + \gamma$	2,12	0,76	0,7 Tage	5,3 GBq
Rhenium	Re-186	β	1,08	0,35	3,8 Tage	
Iridium	Ir-192	γ	0,61	0,37	73,8 Tage	67,5 GBq

I.3.2.1 Lokalisation der Zielzellen

Die Identität, Lokalisation und zellkinetischen Eigenschaften der Zielzellen sind von großer klinischer Bedeutung. Wie bereits erwähnt, geht man aufgrund von immunhistochemischen und zellkinetischen Untersuchungen am Tiermodell davon aus, dass nicht nur die Media-hyperplasie auf eine Proliferation von glatten Muskelzellen zurückzuführen ist, sondern dass darüber hinaus eine Aktivierung und Migration dieser Zellen aus der Adventitia erfolgt und diese somit einen großen Anteil der Neointima ausmachen (121). Daraus ergibt sich die Lokalisation des zu bestrahlenden Zielgewebes in der Adventitia. Mehrfach durchgeführte experimentelle Dilatationen an Gefäßen (117) können dies aufgrund der Tatsache bestätigen, dass die Bestrahlung zum Zeitpunkt der zweiten Dilatation nur die zu diesem Zeitpunkt induzierte Gefäßverengung betrifft. Des Weiteren konnte in Transplantationsversuchen gezeigt werden, dass die Neointima vor allem aus der Gefäßwand entstammt (90).

Zellkinetische Untersuchungen in Tierexperimenten weisen eine vermehrte proliferative Aktivität in der Media und Adventitia ca. eine Woche nach Gefäßdilatation (121) auf.

Immunhistochemische Untersuchungen ergaben Myofibroblasten und glatte Muskelzellen als die zu bestrahlenden Zielzellen (38).

I.3.2.2 Parameter der Strahlentherapieplanung

Zu den Parametern der Therapieplanung gehören der Zeitpunkt der Bestrahlung in Relation zur PTCA, die therapeutisch wirksame Dosis, die räumliche Dosisverteilung und die Vermeidung von Nebenwirkungen der VBT wie die strahleninduzierte Arteriosklerose.

I.3.2.2.1 Zeitpunkt der Strahlentherapie

Die Gefäßwandbestrahlung sollte gleichzeitig bzw. unmittelbar nach PTCA erfolgen. Experimentellen Untersuchungen von Mayberg et al. (60) zufolge waren verschiedene Strahlendosen ein, drei oder fünf Tage nach PTCA abnehmend effektiv. Diese Ergebnisse werden von Hehrlein et al. (37) bestätigt, die drei Tage nach experimenteller Stentimplantation an der A.iliaca des Kaninchens eine externe Bestrahlung mit 8 Gy bzw. an Tag drei und vier eine erneute Bestrahlung mit 8 Gy durchführten. Dabei zeigten vor allem die mit 2x 8 Gy bestrahlten Tiere 12 Wochen später eine deutliche Steigerung der Proliferation, der extrazellulären Matrixbildung sowie der Neointimabildung. Neben dem Verzögerungseffekt ist zusätzlich auf die Toleranzsteigerung der Zielzellen durch Dosisfraktionierung hinzuweisen. Der abnehmende Bestrahlungseffekt nach PTCA kann am ehesten durch die deutliche Zunahme der Zielzellzahl innerhalb der ersten drei Tage sowie durch die reduzierte Strahlenempfindlichkeit aktivierter Zielzellen erklärt werden (38).

Erfolgt die Bestrahlung unmittelbar nach PTCA, so kommt es zu einer deutlichen Reduzierung der Zellproliferation und letztlich der Restenose. Dies wird durch Untersuchungen von Verin et al bestätigt (107).

I.3.2.2.2 Therapeutisch wirksame Dosis

In verschiedenen Dosisfindungsstudien wurde übereinstimmend festgestellt, dass es erst ab einer Dosis von > 15 Gy zu einer signifikanten Reduzierung der Neointimabildung und somit zu einer Prävention der Restenose kommt. Bei Strahlendosen < 12 Gy findet eine vermehrte Bildung von Neointima statt (29,88,120).

Ursächlich hierfür ist höchstwahrscheinlich die proinflammatorische Wirkung der Bestrahlung auf die Gefäßwand (47) und das Endothel (31,36) in diesem Dosisbereich.

Die wirksame Dosis zur Verhinderung der Restenose liegt folglich zwischen 15 und 20 Gy bei Applikation einer Einzeldosis (38). Eine Dosisfraktionierung, d.h. die Verabreichung der Strahlendosis in mehreren Fraktionen in meist 24-stündlichen Intervallen, führt zu einer Toleranzerhöhung von Tumorzellen und normalen Zellen aufgrund von DNA-Reperaturmechanismen. In der Tumorthherapie führt dies zu einer Erhöhung der therapeutischen Breite. Dieser Vorteil ist jedoch im Falle der Restenoseprävention nicht zu beobachten. Daher kommt eine Dosisfraktionierung an dieser Stelle nicht in Frage (38).

Da sich diese Strahlentherapie im Dosisbereich der kurativen Tumorthherapie bewegt, liegt es nahe, sich bei der Bestrahlungsplanung, Dosisberechnung und Qualitätssicherung an den Sicherheitsstandards der Strahlentherapie maligner Tumoren zu orientieren. Hierzu liegen Leitlinien sowie Empfehlungen der Strahlenschutzkommission vor.

I.3.2.2.3 Räumliche Dosisverteilung

Die äußere Media/Adventitia stellen das Zielgewebe der Bestrahlung dar. Dabei muss aber darauf geachtet werden, dass eine ausreichende Dosis diese Schichten erreicht und gleichzeitig das Endothel mit seinen antithrombogenen Eigenschaften geschont wird.

Um dies gewährleisten zu können, wäre ein möglichst geringer radialer Dosisabfall günstig.

Ein Problem der radialen Dosisverteilung stellen asymmetrische Plaques dar, bei denen es zu unterschiedlichen Abständen zwischen Lumenzentrum bzw. Endotheloberfläche und dem Zielgewebe kommt.

Besonders problematisch wird dies bei einem Strahler mit steilem Dosisabfall. Im Bereich der Plaque würde dann im Zielgewebe keine ausreichende Dosis erreicht werden und gleichzeitig nicht erkrankte Gefäßabschnitte im Bereich der Media und Adventitia mit einer vollen therapeutischen Dosis bestrahlt werden. Somit kann es langfristig zu einer strahleninduzierten Arteriosklerose kommen. Daher eignen sich nur Strahler, die auch bei maximaler Gefäßwandverdickung durch Plaquebildung eine ausreichende Dosis im Zielgewebe erreichen.

I.3.2.2.4 Nebenwirkungen

Die mediane Latenzzeit der klinischen Manifestation der strahleninduzierten Arteriosklerose beträgt ca. acht Jahre (86), wobei auch Fälle nach 1-2 Jahren beschrieben sind.

Strahleninduzierte Gefäßstenosen entstehen durch Thromben bzw. Plaques.

Eine ausgeprägte Fibrose der Adventitia ist hierbei charakteristisch (14,57). Es ist aber zu beachten, dass diese Veränderungen nicht strahlenspezifisch sind. Vielmehr geben die Lokalisation und Ausdehnung der Plaque Hinweise auf deren Herkunft. So sind strahleninduzierte Gefäßveränderungen streng auf den bestrahlten Abschnitt begrenzt und befinden sich an Stellen, die bei der generalisierten Arteriosklerose nicht betroffen sind. Experimentelle Untersuchungen ergaben ein Zusammenwirken der Strahlenwirkung an Gefäßen und allgemeinen Risikofaktoren der Arteriosklerose (1,2,44,55).

Letztendlich sind aber das zu bestrahlende Zielgewebe und das von der strahleninduzierten Arteriosklerose betroffene Gewebe meist identisch. Es muss also auch bei einer kurativen Strahlentherapie langfristig mit strahleninduzierten Gefäßveränderungen gerechnet werden. Durch ionisierende Strahlen erzeugte Mutationen können zu strahleninduzierten Tumoren bei therapeutischen Ganzkörperbestrahlungen bzw. Bestrahlung strahlenempfindlicher Gewebe (z.B. blutbildendes Knochenmark) führen. Aufgrund der Bestrahlung kleiner Volumina von relativ unempfindlichen Geweben im Rahmen der VBT ist jedoch eine strahleninduzierte Karzinogenese als eher unwahrscheinlich anzusehen (38).

I.3.3 Studienlage

Um das Potential der VBT in der Reduktion des ISR einschätzen zu können, wurden verschiedene Studien mit γ - und β -Strahlung durchgeführt.

I.3.3.1 Studien mit γ -Strahlung

Condado et al. führten die erste Studie mit γ -Strahlung am Menschen durch (17). Es wurden 22 de-novo-Läsionen angioplastiert und mit Ir-192 in Dosen von 19 bis 55 Gy bestrahlt. Kurzfristige Kontrollen zeigten, am ehesten bedingt durch die sehr hohen lokalen Strahlendosen eines unzentrierten Drahtes, eine signifikante Dilatation des Gefäßes in zwei Fällen und ein Koronaraneurysma in einem Fall, außerdem zwei Gefäßverschlüsse. Die übrigen Gefäße waren unauffällig. Die Restenoserate betrug 27%. Langzeitergebnisse über drei Jahre zeigten eine konstant niedrige Restenoserate von 28%.

Die **SCRIPPS** (Scripps Coronary Radiation to Inhibit Proliferation Post Stenting) -Studie stellt die erste randomisierte Studie zum Vergleich einer PTCA (mit oder ohne Stent-implantation) von de-novo-Läsionen mit oder ohne VBT mit γ -Strahlung dar (103). Die mittels IVUS ermittelten Strahlendosen von 8 bis 30 Gy (Ir-192) wurden mit einem unzentrierten System appliziert. Die Verum-Gruppe wies eine Restenoserate von 17% (Placebo 54%) auf. Es traten keinerlei Komplikationen auf. Nach drei Jahren waren in nur 15,4% (gegenüber 52,2%) erneute Revaskulationsmaßnahmen erforderlich (104).

Die **WRIST** (Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial) -Studie ist die erste randomisierte Untersuchung zur Anwendung von γ -Strahlung beim ISR (100 native, 30 Bypassgefäße) (115). Mittels eines unzentrierten Drahtsystemes wurde eine Strahlendosis von 15 Gy Ir-192 im Abstand von 2 mm von der Strahlenquelle verabreicht. Es konnte eine Reduktion der Restenoserate von 52% auf 19% gezeigt werden. In der Verum-Gruppe kam es zu einer tendenziell höheren Rate an späten Thrombosen (Placebo 3,5% vs. Verum 7,6%; n.s.). Für den kombinierten Endpunkt aus Myokardinfarkt, Tod und Notwendigkeit der erneuten Revaskularisation im gesamten Zielgefäß konnte eine Reduktion um 63% (67,6% vs. 29,2%; $p < 0,001$) gezeigt werden.

GAMMA 1 ist eine weitere Studie für γ -Strahlung beim ISR (56). Es wurden 252 Patienten randomisiert mit 8 bis 30 Gy (Ir-192, unzentriert) oder Placebo behandelt. Die Restenoserate nach sechs Monaten betrug 21,6% (vs. 52%). Bedingt durch eine ebenfalls höhere Inzidenz an späten Thrombosen (31. bis 270. Tag nach der Intervention) war die Rate der kardialen Ereignisse mit 3,1% (vs. 0,8%) in der Bestrahlungsgruppe höher. Alle späten Thrombosen traten bei Patienten auf, die einen zusätzlichen Stent implantiert bekommen hatten, jedoch keine einzige unter Medikation mit Ticlopidin oder Clopidogrel.

1.3.3.2 Studien mit β -Strahlung

GENEVA untersuchte 15 Patienten, die mit Y-90 bestrahlt wurden (107). Die Restenoserate lag bei 52%. Dieses negative Resultat wurde mit einer zu niedrigen Strahlendosis von 5 Gy an der Adventitia begründet.

Eine multizentrische Dosisfindungsstudie bei 160 Patienten analysierte Strahlendosen von 9, 12, 15 und 18 Gy in 1 mm Abstand von der Ballonoberfläche (109). Es konnte eine dosisabhängige Reduktion der Restenoserate gezeigt werden (9 Gy: 28%, 18 Gy: 8%).

Die Gruppe ohne neu implantierte Stents wies aufgrund der niedrigen Inzidenz von Thrombosen eine Restenoserate von 4,2% auf.

BERT (Beta Energy Restenosis Trial) ist eine Pilotstudie zur β -Radiotherapie von nativen Koronararterien, in der 12, 14 oder 16 Gy Sr-90/Y-90 bei 83 Patienten appliziert wurde (50).

Die Restenoserate im Zielsegment betrug 17%. Es mussten sechs weitere Patienten wegen neu aufgetretener Stenosen in den angrenzenden Gefäßabschnitten revaskularisiert werden. Dieses erstmals beschriebene Phänomen wird als Kanteneffekt bezeichnet.

BETA-WRIST (Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial) war die erste Studie zur β -Strahlung beim ISR (114). 50 Patienten wurden mittels eines zentrierten Systems mit Y-90 behandelt. Die Restenoserate lag bei 22%, die Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation wurde um 50% gesenkt.

START (Stent and Radiation Therapy) ist die größte Studie zur Wirkung von ionisierender Strahlung beim ISR. Es wurden 476 Patienten zur PTCA mit oder ohne VBT randomisiert.

In Abhängigkeit vom angiographisch bestimmten Gefäßlumendiameter wurde mit 16 oder 20 Gy Sr-90/Y-90 zentriert bestrahlt. Es zeigte sich eine Restenoserate im Zielsegment von 14% (vs. 41%). Ein signifikanter Kanteneffekt führte in 28% (vs. Placebo mit 45%) zu einer erneuten Revaskularisationsmaßnahme des Gesamtgefäßes (72).

PREVENT (Proliferation Reduction with Vascular Energy Trial) ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie zur Untersuchung von P-32 mit 16, 20 oder 24 Gy in einem zentrierten automatischen Afterloading-System an 105 Patienten mit de-novo-Stenosen (70%) und Restenosen/ISR (77). Nach Bestrahlung zeigte sich eine Restenoserate von 8% in der Zielläsion (vs. 39%). Eine erneute Revaskularisation in der Zielläsion war mit 6% (vs. 24%) seltener notwendig. Der Kanteneffekt führte bezüglich der Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation des Gesamtgefäßes nur zu einem tendenziell besseren Resultat (21% vs. 32%; n.s.). Auch in dieser Studie kam es in der Strahlentherapiegruppe häufiger zu späten Stentthrombosen. Diese traten fast ausschließlich nach Entlassung aus dem Krankenhaus (sieben von acht) im Zeitraum vom 5. bis zum 188. Tag nach der Intervention auf. Lediglich zwei traten unter der vierwöchigen Medikation mit Ticlopidin auf. Bei sechs Patienten war eine zusätzliche Stentimplantation nötig.

INHIBIT (Intimal Hyperplasia Inhibition with Beta In-Stent Trial) ist eine randomisierte Studie mit Verwendung eines zentrierten P-32- Katheters. Insgesamt nahmen 332 Patienten mit erfolgter Stentimplantation, ISR ($> 50\%$) bzw. Läsion in nativer Koronararterie teil, von denen 166 Patienten mit dem P-32-Katheter bestrahlt wurden und die restlichen 166 Patienten ein Placebo erhielten. Den Endpunkt der Studie bildeten Tod, Myokardinfarkt und revaskularisierende Maßnahmen innerhalb von neun Monaten. Bei 24 Patienten (15%) in der bestrahlten Gruppe und 51 (31%) in der Placebogruppe traten innerhalb von 290 Tagen Tod bzw. Myokardinfarkt auf oder es mussten aufgrund der erneut auftretenden Restenose revaskularisierende Maßnahmen ergriffen werden.

Die Restenoserate war in der bestrahlten Gruppe niedriger als in der Placebogruppe (Unterschied von 25%). Zu Spätthrombosen kam es in 1,8% der Fälle (Placebogruppe 0,6%). Der Effekt der Bestrahlung war bei langen Läsionen (> 22 mm) besonders ausgeprägt (41% vs. 25%) (113).

I.3.4. Problematik der kardiovaskulären Brachytherapie:

Die VBT ist durch thrombotische Stent-Verschlüsse, Ausbildung eines Randkanteneffektes sowie durch erneute Neointimabildung Limitationen unterlegen. In Studien zur VBT ergab sich eine späte Verschlussrate zwischen 3 und 10%, welche meist zwischen 30 und 90 Tagen nach Intervention am ehesten im Rahmen einer verzögerten Reendothelialisierung auftrat (112). Dazu kam es besonders häufig bei zusätzlicher Stentimplantation im Bereich des bestrahlten Segmentes. In der Metaanalyse der SCRIPPS-I, GAMMA-I und WRIST-Studien ergab sich eine späte thrombotische Verschlußrate von 6,7% im Vergleich zur Gruppe ohne zusätzliche Stentimplantation mit 0,7%. Eine Reduktion dieser Rate konnte durch die verlängerte Gabe der dualen Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel über 12 Monate deutlich reduziert werden (111).

Bei der Ausbildung des Randkanteneffektes kommt es nach VBT an den Rändern des bestrahlten Segmentes zu neuen Stenosen. Dies tritt auf, wenn das dilatierte Segment länger als das Bestrahlte ist und eine zu geringe Strahlendosis verabreicht wird. Um dies zu verhindern, wurde das Bestrahlungsfeld über das Verletzungssegment hinaus an den Enden jeweils um 5mm (Novoste-System) bzw. 4mm (Galileo-System) vergrößert. Bei langen Läsionen muss mehrfach überlappend bestrahlt werden.

I.4 Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der Veränderungen der Gefäßmorphologie des ISR innerhalb der ersten sechs Monate nach PTCA und VBT mit Strontium-90/Yttrium-90 mittels QCA und seriellen IVUS.

II Methodik

II.1 Patientengut und Studiendesign

Es wurden 42 Patienten mit einem ISR untersucht, welche einer PTCA mit Cutting-Ballon (71%) und nachfolgender VBT mit Strontium-90/Yttrium-90 unterzogen und in einer 3- und 6-Monats-Koronarangiographie, unabhängig von ihrer klinischen Symptomatik, nachuntersucht wurden. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis, die Ethikkommission unserer Institution erteilte die Erlaubnis zur Durchführung dieser Studie.

Zu den Einschlusskriterien gehörten Patienten mit Angina pectoris-Symptomatik oder objektiven Zeichen der myokardialen Ischämie sowie einem ISR in einer Nativarterie mit einem visuell bestimmten Stenosegrad von 50-99%. Ausschlusskriterien waren ein akuter Myokardinfarkt bis zu drei Monaten vor Beginn der Studie, Kontraindikationen einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern, eine linksventrikuläre Auswurfraction von $< 30\%$, ein ungeschützter linker Hauptstamm bei relevanter Stenose, das Vorhandensein eines Thrombus oder intraluminalen Füllungsdefektes, vorhersehbare Schwierigkeiten bei der Durchführung der Kontroll-Untersuchungen, eine geschätzte Lebenserwartung von $< \text{fünf Jahre}$ n, Schwangerschaft bzw. Frauen im gebärfähigem Alter sowie ein Zustand nach Bestrahlungsbehandlung im Bereich des Thorax.

II.1.1 Definitionen

Eine VBT wurde als technisch erfolgreich gewertet, wenn 90% der vorgesehenen Strahlendosis verabreicht werden konnte und die verbleibende Stenose zum Abschluss der Prozedur < 30% betrug. Eine binäre Restenose wurde als > 50%-ige Stenose in der Kontrolluntersuchung definiert. Ein akuter Myokardinfarkt entsprach einem CK-Anstieg von mehr als das Doppelte des oberen Grenzwertes bzw. neu aufgetretenen Q-Zacken im EKG. Der Tod eines Patienten wurde als kardial oder nicht-kardial eingestuft. Bei Tod aus ungeklärter Ursache entsprach dieser einem kardialen Ereignis. Als unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis wurden folgende Entitäten bezeichnet: Tod, Myokardinfarkt oder erneut notwendige Revaskularisation des Ziel-Gefäßes. Die Revaskularisation der Ziel-Läsion entsprach hierbei einer PTCA oder einer Bypass-Operation bei symptomatischem ISR. Die Revaskularisation des Ziel-Gefäßes beinhaltete alle Prozeduren innerhalb des gesamten Gefäßes einschließlich stenotischer Segmente im Rahmen des Kanteneffektes.

II.1.2 Angiographie

Die Koronarangiographie wurde über den transfemorale Zugang nach intrakoronärer Verabreichung von 0,25 mg Nitroglycerin in zwei aufeinander senkrecht stehenden Ebenen mit gleichbleibenden Projektionswinkeln und Tischhöhen während des gesamten Zeitraumes im Rahmen der ersten Prozedur sowie den Kontroll-Untersuchungen durchgeführt.

Alle Patienten nahmen Acetylsalicylsäure 100 mg/d durchgehend sowie Clopidogrel 75 mg/d über 12 Monate ein. Die QCA erfolgte offline mittels einer speziellen Software (Philips Digital Cardiac Imaging, Eindhoven, Niederlande). Der minimale Lumendurchmesser ergab sich aus dem Mittelwert des kleinsten jeweils gemessenen Lumendurchmessers des analysierten Gefäßsegmentes. Das durchschnittliche Referenzlumen wurde über das Verhältnis zu einem gesunden Gefäßsegment proximal und distal des zu messenden Gefäßabschnittes ermittelt. Des Weiteren wurde der prozentuale Anteil der Stenose von jedem analysierten Gefäßabschnitt berechnet. Der untersuchte Gefäßabschnitt wurde dabei in vier Segmente unterteilt: das Stent-Segment, welches die Läsion beinhaltet, das dilatierte Segment, welches alle mittels PTCA bereits vorbehandelten Abschnitte einschließt, das bestrahlte Segment mit Verabreichung der vollen Strahlendosis ohne axialen Dosisabfall sowie das analysierte Segment mit dem restlichen Anteil des Gefäßes einschließlich des Dosisabfalles der Strahlenquelle. Alle Segmente wurden einzeln untersucht. Distale und proximale Messungen des jeweiligen Abschnittes wurden gemittelt. In jedem Segment wurde der Lumenverlust als minimaler Lumendurchmesser nach der kompletten erstmaligen Intervention minus dem minimalen Lumendurchmesser der entsprechenden Kontrolluntersuchung definiert. Es erfolgte die Erfassung des Lumenverlustes durch ein Zeitintervall (null bis drei Monate und drei bis sechs Monate). Der akute Lumengewinn entsprach dem minimalem Lumendurchmesser nach der komplett durchgeführten erstmaligen Intervention minus dem minimalen Lumendurchmesser vor PTCA.

II.1.3 Angioplastie

Nach Durchführung der Koronarangiographie erfolgte im Anschluß eine PTCA mit einem Cutting-Ballon (Boston Scientific, Natick, Massachusetts) oder einem konventionellem Ballon in standardisierter Technik. Für die nachfolgende VBT wurde ein 5-French-Führungskatheter (Novoste, Norcross, Georgia) verwendet, über den hydraulisch eine 40 oder 60 mm lange Strahlenquelle mit Strontium-90/Yttrium-90 in die Läsion vorgebracht wurde. Ein schrittweises Rückzugsverfahren erfolgte bei 36 Patienten. Jede Ballonaufdehnung bzw. jede Strahlenquelle wurden aufgezeichnet.

II.1.4 Instrumentarium und praktische Durchführung der vaskulären Brachytherapie

Im Anschluß an die oben beschriebene Prozedur wurde ein doppelumiger Applikationskatheter eingebracht. Nach einer Sicherheitsprüfung durch einen Katheter ohne Strahlenquelle wurde durch eine manuelle Hydraulik der je nach Läsionslänge 40 oder 60 mm lange Strontium-90/Yttrium-90-Aktivitätszug in den zu behandelnden Gefäßabschnitt nachgeschoben (Afterloading). Aufgrund der überdurchschnittlichen Läsionslänge wurden wiederholte Bestrahlungszyklen im Rückzugsverfahren durchgeführt. Bei dem hierbei verwendeten Novoste-Beta-Cath-System wird die Strahlenquelle in einem handlichen Transportgerät aufbewahrt (**Abb. 6**).



Abbildung 6 Novoste Applikationssystem

Darstellung des Novoste Applikationssystems mit Gehäuse für die Radioaktivität und aufgesetzter Spritze zum Vor- und Zurückspülen des Zugs strahlender Elemente (54).
Mit freundlicher Genehmigung der Georg Thieme Verlag KG

Anfang und Ende der Strahlenquelle sind durch röntgendichte Marker gekennzeichnet
(Abb.7)

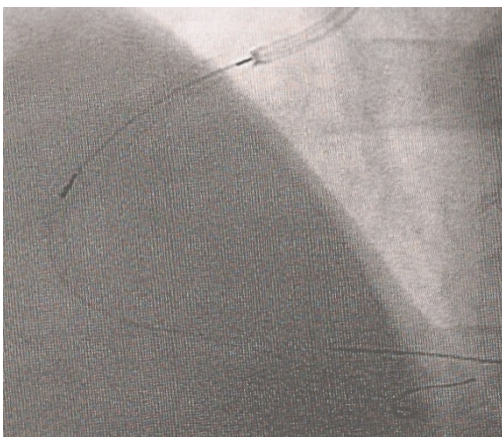


Abbildung 7 Strahlenquelle mit röntgendichten Markern

Durchleuchtungsbild eines 40 mm langen Zugs radioaktiver Elemente des Novoste Systems in der proximalen rechten Koronararterie mit sichtbaren Röntgenmarkern (54).
Mit freundlicher Genehmigung der Georg Thieme Verlag KG

Die 2 mm von der longitudinalen Achse der Strahlenquelle abgegebene Dosis variierte entsprechend dem angiographisch gemessenen Referenzdurchmesser ($21,8 \pm 2,7$ Gy). Die durchschnittliche Bestrahlungszeit lag bei ca. 3-5 Minuten.

Ein weiteres in Deutschland zugelassenes β -Afterloading-System ist das Guidant-Galileo-System. Hierbei wird ein mit Phosphor-32 beschichteter dünner Draht durch einen Zentrierballon im Gefäßlumen platziert. Der Draht befindet sich in einer abgeschirmten automatisierten Einheit, über die die Drahtsteuerung sowie die Dosis programmiert werden können (**Abb. 8**).



Abbildung 8 Galileo-Applikationssystem

Darstellung des Galileo-Applikationssystems mit Gehäuse und Touchscreen zur Programmierung der Bestrahlungsmodalitäten (54).

Mit freundlicher Genehmigung der Georg Thieme Verlag KG

Zunächst wird der Zentrierballon über den liegenden Koronardraht in das Gefäß vorge-schoben. Über das Steuerungssystem wird anschließend ein Draht ohne Strahlenquelle im Rahmen eines Tests vorgeführt. Nach Festlegung der Dosis wird der aktive Draht automatisch vorgeführt, für die errechnete Zeit im Gefäß belassen und automatisch zurückgeführt. Die Bestrahlungslänge beträgt 20 mm, bei langen Läsionen wird eine Bestrahlung in mehreren Rückzugsstufen vorgenommen. Die empfohlene Strahlendosis beträgt 20 Gy (54).

II.1.5. Instrumentarium und praktische Durchführung des intravaskulären Ultraschalls

Beim IVUS kommen Ultraschallwellen durch im Schallkopf vorhandene Ultraschallkristalle zustande, welche am Gewebe reflektierte Schallwellen in Bilder umwandeln.

Die Schallfrequenz beträgt 20-30 MHz, das Auflösungsvermögen liegt bei ca. 150-250 µm (21,28). Zur Verfügung stehen mechanische Systeme mit einem Ultraschall-Transducer und rotierendem Spiegel sowie rein elektronische Systeme mit einem Array von 64 oder 128 miniaturisierten Ultraschallkristallen. In unserer Untersuchung kam das rein elektronische System an 2,9 F-Monorail-Kathetern, die an eine spezielle Ultraschallkonsole angeschlossen wurden, zur Anwendung.

Die Durchführung der Messungen erfolgte im Rahmen der Koronarangiographie/-inter-vention. Hierbei wurde auf eine ausreichende Heparinisierung (z.B. 10 000 I.E. intravenös) sowie die Applikation von Nitraten (z.B. 0,5-1,0 mg intracoronar) zur Prophylaxe von Vasospasmen geachtet. Der IVUS-Katheter wurde nach Bildabgleich über den im Koronargefäß liegenden Führungsdraht in das Gefäß bis distal der Stenose vorgebracht.

Die IVUS-Bilder kamen über ein standardisiertes motorisiertes Rückzugverfahren von distal nach proximal mit einer Geschwindigkeit von 0,5 mm/s (Jomed, Helsingborg, Schweden) zustande, die erhobenen Daten wurden anschließend auf CD-ROM gespeichert und dreidimensional rekonstruiert. Je nach Indikation wurden beurteilt: der Gefäßdurchmesser in mm (Ballon-/Stentgröße), die Stenosemorphologie (homogen weich, fibrotisch oder verkalkend, konzentrisch/exzentrisch), angiographisch nicht sichtbare Atherome im proximalen Gefäßabschnitt (vor allem linkskoronarer Hauptstamm), Stenosegrad in % des Gefäßdurchmessers/-querschnitts vor und nach Intervention sowie Erfolgskontrolle nach Koronarintervention (54). Die quantitative Auswertung erfolgte offline durch einen Untersucher, der die jeweilige Prozedur nicht kannte, mit einer speziellen Software (Marvin, Tim Becker, Kiel, Deutschland). Die enddiastolischen Bilder wurden mit Hilfe eines parallel mitlaufenden EKGs zugeordnet. Das analysierte Segment beinhaltete das Stent-Segment sowie das proximale und distale Referenzsegment, welches jeweils 5mm an das Stent-Segment grenzte. Die Querschnittsfläche im Stent-Lumenbereich wurde in manuellen 1 mm-Schritten im Bereich der überlappenden bzw. angrenzenden Segmente erfasst. Gemessen wurden die Querschnittsflächen des Lumens, des Stents (jeweils im Stent-Segment) sowie der Membrana elastica externa. Errechnet wurden folgende Größen:

Im Stent-Segment die Intimahyperplasie als Differenz aus der Stentquerschnittsfläche und der Lumenquerschnittsfläche, die residuale Plaque als Differenz aus Membrana elastica externa-Fläche und Stentfläche.

Im Referenzsegment Plaque + Media als Differenz aus Membrana elastica externa und Lumenfläche. Die proximalen und distalen Messungen im Bereich der Referenzsegmente wurden gemittelt.

Die bei den Messungen angegebenen Abkürzungen entsprechen folgenden Parametern:

P+M = Plaque + Media, EEM = Membrana elastica externa,

IH = Intimahyperplasie, St = Stentlumen, RP = residuale Plaque

CSA = Cross-Sectional Area = Querschnittsfläche, L = Lumen.

Die häufigste, jedoch problemlos beherrschbare Komplikation einer IVUS-Untersuchung stellen Vasospasmen dar (ca. 3%). Vor allem bei Patienten mit instabiler Angina pectoris sowie bei Koronarintervention kann es im Rahmen der Ultraschalluntersuchung zu Thrombusbildung, Dissektion und akutem Gefäßverschluß kommen. Dies führt allerdings nicht zu einer erhöhten Rate von klinisch bedeutsamen Komplikationen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Tod (35).

II.1.6 Statistik

Die klinisch und quantitativ erhobenen angiographischen Daten wurden in einer Computerdatenbank erfasst (FileMaker Pro 5.0; FileMaker, Santa Clara, California). Die statistische Auswertung erfolgte über eine spezielle Software (SPSS for Windows 10.0.7; SPSS Inc., Chicago, Illinois). Alle Variablen werden in Prozent oder als gemittelter Wert \pm einer Abweichung angegeben. Alle kontinuierlichen Variablen wurden über den T-Test bei unabhängigen Stichproben verglichen. Ein p-Wert von $<0,05$ galt als signifikant.

III Ergebnisse

Im Folgenden werden die klinischen, angiographischen sowie die IVUS-Ergebnisse der Arbeit erläutert.

III.1 Klinische und angiographische Ergebnisse

Das Patientengut zeigt eine hohe Prävalenz an kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, positive Familienanamnese, Nikotinabusus und Diabetes mellitus. Im Rahmen einer meist vorhandenen Mehrgefäßerkrankung kam es zu mehrfachen Restenosen (bis zu vier) mit erneuter Interventionsnotwendigkeit. Die 32 männlichen und 10 weiblichen Patienten mit einem Durchschnittsalter von 63 ± 12 Jahren wiesen überdurchschnittlich lange Läsionen ($32,8 \pm 19,2$ mm) auf, die vorwiegend in RIVA und RCA lokalisiert waren. Die klinischen und angiographischen Basisdaten sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2 Klinische und angiographische Basisdaten

	(n=42)
Mittleres Alter in Jahren	63 ± 12
Männlich (n; %)	32 (76)
Risikofaktoren (n; %)	
Hyperlipoproteinämie	37 (88)
arterielle Hypertonie	35 (83)
Positive Familienanamnese	29 (69)
Diabetes mellitus	14 (33)
Raucher	25 (60)
Instabile Angina pectoris (n; %)	6 (14)
Gefäßerkrankung (n; %)	
1	13 (31)
2	12 (29)
3	17 (40)

LV- Ejektionsfraktion (%)	61,3±10,2
behandeltes Gefäß (n; %)	
RIVA	19 (45)
RCX	5 (12)
RCA	18 (43)
Häufigkeit der Restenose (n; %)	1,6±1,0
erste Restenose	27 (64)
zweite Restenose	7 (17)
dritte Restenose	3 (7)
vierte Restenose	4 (9)

Daten werden als Patientenanzahl (%) oder als mittlerer Wert ± Standardabweichung angegeben.

LV = linker Ventrikel

RIVA = Ramus interventricularis anterior

RCX = Ramus circumflexus

RCA = rechte Koronararterie

Das ISR wurde in 71% der Fälle mittels Cutting Ballon vorbehandelt, eine erneute Stent-implantation war in 38% der Fälle, eine Plaqueabtragung bei 5% der Patienten notwendig.

Aufgrund der überdurchschnittlichen Läsionslänge erfolgte ein wiederholter Bestrahlungszyklus bei 36% der Patienten, die mittlere Bestrahlungslänge lag bei $42,9 \pm 7,1$ mm.

Eine Dosisfraktionierung war nicht erforderlich, ein Kanteneffekt wurde nicht beobachtet (Tabelle 3). Zum Zeitpunkt der Indexprozedur (pre/post) sowie nach drei und sechs Monaten erfolgte bei allen Patienten eine Koronarangiographie.

Tabelle 3 Prozedurale Parameter

	(n=42)
Plaqueabtragung (n; %)	2 (5)
Verwendung des Cutting Balloon (n; %)	30 (71)
Mittlerer maximaler nominaler Ballondiameter (mm)	$3,5 \pm 0,4$
Mittlere Ballonlänge (mm)	$12,6 \pm 5,2$
Mittlerer maximaler Ballonentfaltungsdruck (bar)	$12,9 \pm 1,9$
Ballon-zu-Stent-Verhältnis	$1,1 \pm 0,1$
Anzahl der Balloninsufflationen	$4,4 \pm 2,7$
Neu implantierter Stent (n; %)	16 (38)
Mittlere Bestrahlungsdosis bei 2mm (Gy)	$21,8 \pm 2,7$
Mittlere Bestrahlungslänge (mm)	$42,9 \pm 7,1$
40 mm Aktivitätszug (n; %)	36 (86)
60 mm Aktivitätszug (n; %)	6 (14)
Rückzugsverfahren (n; %)	15 (36)
Fraktionierte Behandlung (n; %)	0 (0)

Daten werden als Patientenanzahl (%) oder als mittlerer Wert \pm Standardabweichung angegeben

Die Ergebnisse der QCA zeigt Tabelle 4. Der Referenzlumendiameter entsprach durchschnittlich kalibrierten Herzkranzgefäßen, im zeitlichen Verlauf ergaben sich keine signifikanten Veränderungen im Sinne eines positiven oder negativen Remodelings. Die Intervention der Indexprozedur war gekennzeichnet durch einen recht hohen akuten Lumengewinn. Bei den Verlaufsuntersuchungen zeigte sich ein günstig niedriger später Lumenverlust, wobei dieser sich weniger in den ersten drei Monaten, als viel mehr im vierten bis sechsten Monat nach der Indexprozedur manifestierte. Der Nettogewinn nach sechs Monaten war überdurchschnittlich günstig, vor allem in Anbetracht der klinischen und Läsionskomplexität der Studienpopulation.

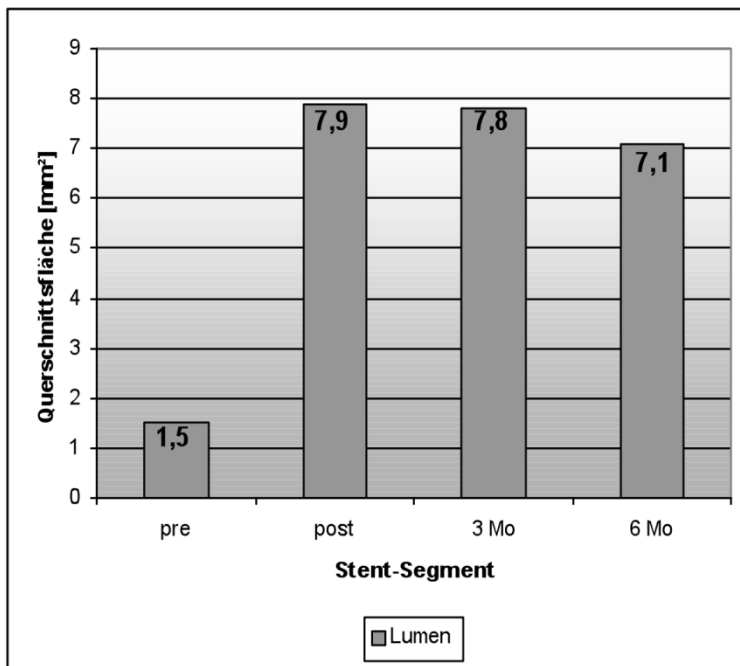
Tabelle 4 Quantitative angiographische Daten

	(n=42)
Referenzlumendurchmesser (mm)	
vor Intervention (pre)	3,1±0,5
nach Intervention (post)	3,2±0,7
3-Monats-Kontrolle	3,1±0,5
6-Monats-Kontrolle	3,1±0,5
Minimaler Lumendurchmesser	
vor Intervention (pre)	0,7±0,5
nach Intervention (post)	2,9±0,6
3-Monats-Kontrolle	2,7±0,7
6-Monats-Kontrolle	2,4±0,8
Stenose (%)	
vor Intervention (pre)	76±17
nach Intervention (post)	6±14
3-Monats-Kontrolle	14±15
6-Monats-Kontrolle	20±20
Akuter Lumengewinn (mm)	2,2±0,8
3-Monats-Lumenverlust (mm)	0,1±0,5
3-Monats-Netto-Lumengewinn (mm)	2,1±0,7
6-Monats-Lumenverlust (mm)	0,4±0,7
6-Monats-Netto-Lumengewinn (mm)	1,8±0,8
Mittlere Läsionslänge (mm)	32,8±19,2

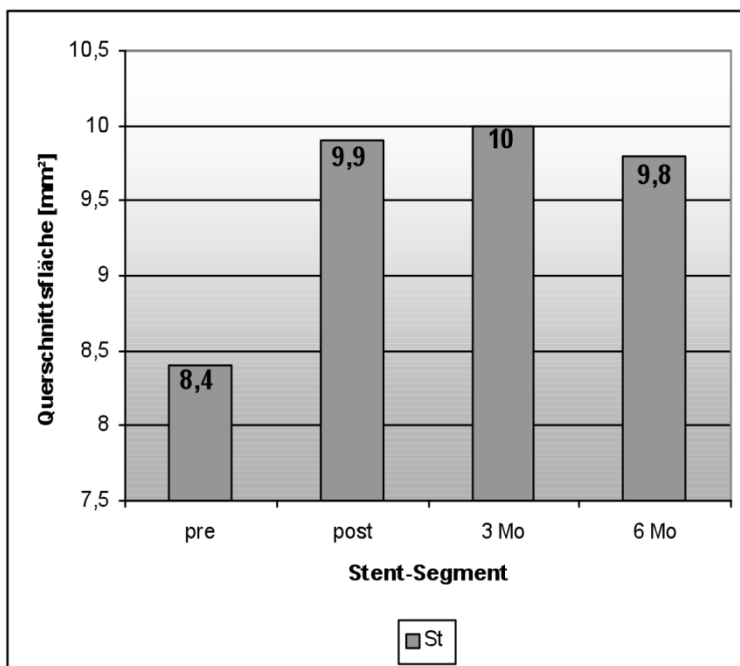
Daten werden als Patientenanzahl (%) oder als mittlerer Wert ± Standardabweichung angegeben

III.2 Ergebnisse der intravaskulären Ultraschalluntersuchungen

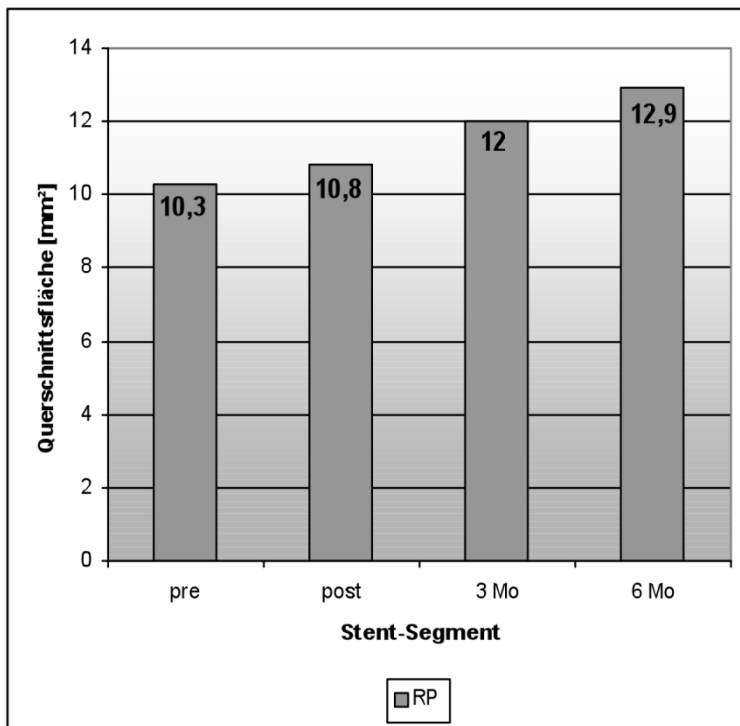
Die Abbildungen 1 - 7 repräsentieren die mittels IVUS gewonnenen Resultate. Während der ersten drei Monate zeigte sich keine signifikante Neointimabildung (entsprechend einem späten Lumenverlust) im Stent-Lumenbereich (St-L CSA post: $7,9 \pm 1,9 \text{ mm}^2$, St-L CSA 3-Monats-Kontrolle: $7,8 \pm 2,1 \text{ mm}^2$, $p = 0,647$), zum Zeitpunkt der 6-Monats-Kontrolle ist jedoch ein beginnender Lumenverlust feststellbar (St-L CSA $7,1 \pm 1,7 \text{ mm}^2$, IH CSA $-0,8 \pm 0,5 \text{ mm}^2$, $p < 0,001$). Zwischen dem dritten und sechsten Monat nach VBT wurden keine angiographischen Kontrolluntersuchungen durchgeführt. In der 3- und 6-Monats-Kontrolle zeigte sich außerhalb des Stents (peristent) ein positives Remodeling (RP CSA post: $20,7 \pm 3,3 \text{ mm}^2$, RP CSA, 3-Monats-Kontrolle: $22,0 \pm 2,1 \text{ mm}^2$, $p < 0,001$; RP CSA 6 Monats-Kontrolle: $22,7 \pm 3,5 \text{ mm}^2$, $p < 0,001$). Innerhalb von drei Monaten kam es zu einer Vergrößerung des Referenzgefäßes mit passiver Lumenerweiterung; bis zur 6-Monats-Kontrolle nahmen die Werte jedoch wieder ab (EEM CSA pre: $17,4 \pm 5,9 \text{ mm}^2$, EEM CSA post: $18,6 \pm 4,9 \text{ mm}^2$, $p < 0,001$; EEM CSA, 3-Monats-Kontrolle: $22,8 \pm 2,8 \text{ mm}^2$, $p < 0,001$; EEM CSA 6-Monats-Kontrolle: $21,7 \pm 5,6 \text{ mm}^2$, $p < 0,001$; L CSA pre: $8,6 \pm 3,4 \text{ mm}^2$, L CSA post: $10,9 \pm 3,6 \text{ mm}^2$, $p < 0,001$; L CSA 3-Monats-Kontrolle: $12,5 \pm 1,7 \text{ mm}^2$, $p < 0,001$; L CSA 6-Monats-Kontrolle: $11,1 \pm 4,1 \text{ mm}^2$, $p = 0,206$).



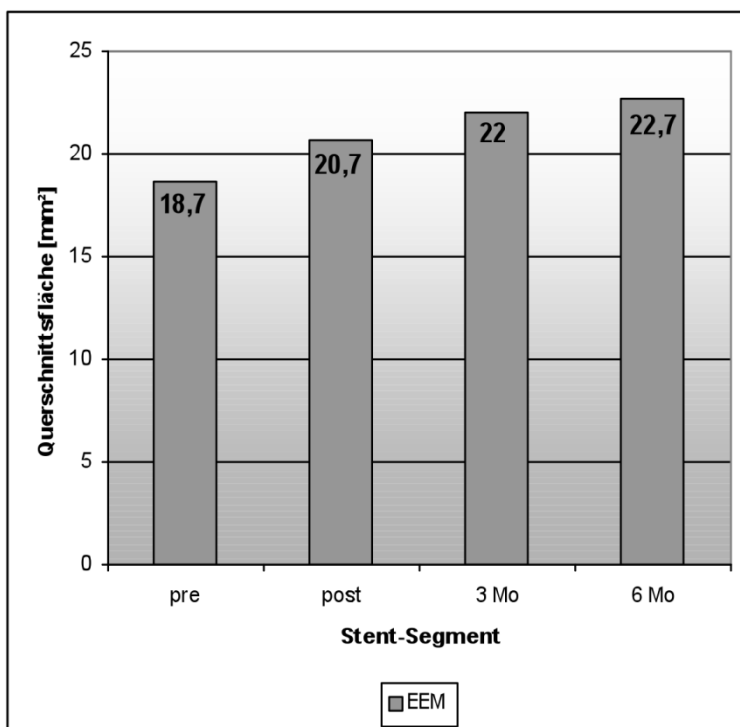
Grafik 1 Gefäßlumen im Stent-Segment
durch IVUS bestimmtes Lumen des Stent-Segmentes pre-/post-,
in der 3- und 6-Monatskontrolle



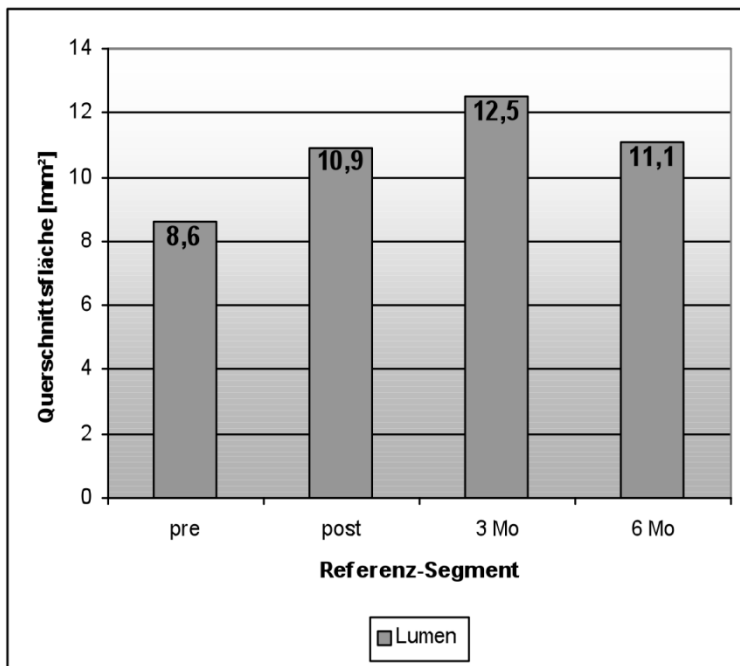
Grafik 2 Stentlumen (St)
durch IVUS bestimmtes Stentlumen pre-/post, in der 3- und 6-Monatskontrolle



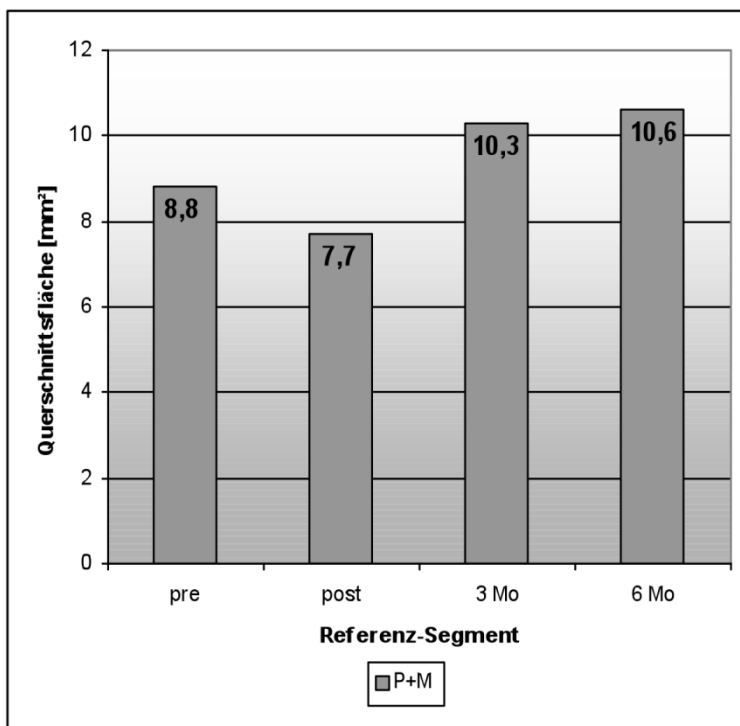
Grafik 3 residuale Plaque (RP) des Stent-Segmentes durch IVUS bestimmtes Plaquevolumen des Stent-Segmentes pre-/post, in der 3- und 6-Monatskontrolle



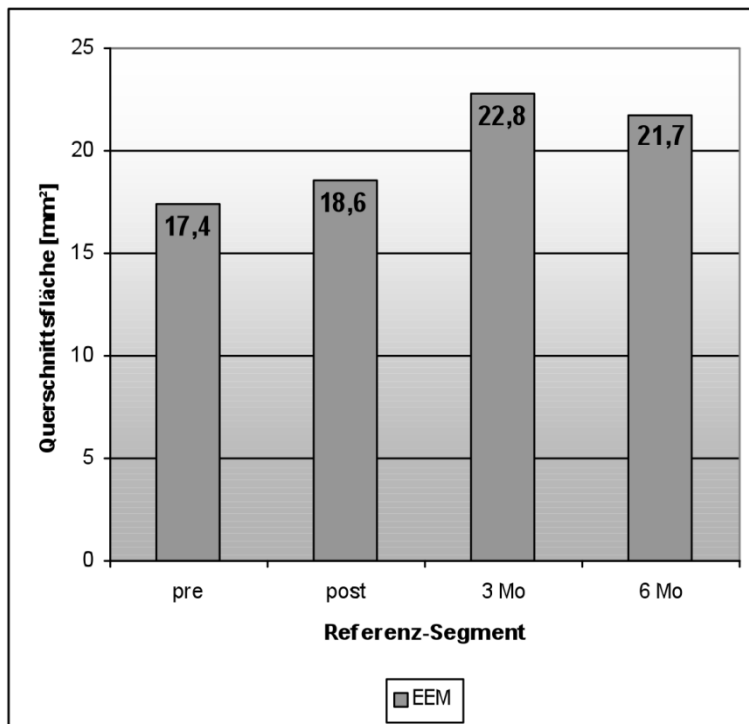
Grafik 4 Querschnitt Membrana elastica externa (EEM) durch IVUS bestimmte Membrana elastica externa des Stent-Segmentes pre-/post, in der 3- und 6-Monatskontrolle



Grafik 5 Gefäßlumen Referenzsegment durch IVUS bestimmtes Lumen des Referenzsegmentes pre-/post, in der 3- und 6-Monatskontrolle



Grafik 6 Plaque mit Media (P+M) des Referenzsegmentes durch IVUS bestimmtes Plaquelumen mit Media des Referenzsegmentes pre-/post, in der 3- Monats- und 6-Monatskontrolle



Grafik 7 Querschnitt Membrana elastica externa (EEM) Referenzsegment durch IVUS bestimmte Membrana elastica externa des Referenzsegmentes pre-/post, in der 3- und 6-Monatskontrolle

IV Diskussion

Durch die steigende Anzahl der Stentimplantationen zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit wurde das ISR zu einem klinisch relevanten Problem mit nachfolgend steigender Morbidität und Kosten. Das ISR ist multifaktorieller Genese mit Entzündungsreaktion, Thrombenbildung, Migration und Proliferation glatter Muskelzellen und Bildung extrazellulärer Matrix im Rahmen eines komplexen Heilungsprozesses nach Intervention. Im Rahmen der Stentimplantation stellt sich das Problem des ISR hauptsächlich durch die Neointimabildung dar. Es wurden mehrere Studien mit pharmakologischen Ansätzen (z.B. ASS, Dipyridamol, Prostazyklin, Thromboxan) ohne Einfluß auf die Restenoserate durchgeführt (82). Auch ablative Verfahren wie Hochfrequenzablation, Eximer-Laser oder direktionale Atherektomie stellen keine ausreichende Therapieoption dar (75).

Die VBT mit Proliferationshemmung Neointima-bildender Zellen durch ionisierende Strahlung hat ihre Wirksamkeit zur Behandlung des ISR in mehreren Studien bewiesen (56,72,77,102,112,113,114). Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung des frühen Verlaufes der Behandlung des ISR mittels VBT nach drei und sechs Monaten.

IV.1 Patientenkollektiv und Ergebnisse

Die Kontroll-Untersuchungen nach drei und sechs Monaten erfolgten in einer frühen Phase nach Brachytherapie. Das verhältnismäßig kleine Patientenkollektiv (n=42) wies im Vergleich zu den anderen VBT-Studien eine höhere Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren, multiple Rezidive (bis zu vier) sowie eine überdurchschnittliche Läsionslänge ($32,8 \pm 19,2$ mm vs. $28,8 \pm 12,4$ mm WRIST, $19,0 \pm 10,0$ mm GAMMA 1, $16,9 \pm 8,9$ mm INHIBIT) auf (56,113,115).

In dieser Arbeit wurden verglichen mit den anderen VBT-Studien erstmals serielle IVUS-Untersuchungen durchgeführt.

In den ersten drei Monaten nach VBT zeigt sich ein positives Remodeling, das aufgrund erhöhter Thrombogenität durch Ablösen des Stents vom Gefäß zur konsekutiv vermehrten Neointimabildung führt. Die 6-Monats-Kontrolle ergab einen beginnenden Lumenverlust bzw. eine zunehmende Neointimaformation, welche/r sich aber im Vergleich mit den oben genannten ablativen Verfahren mit besserem Endergebnis darstellt (75). Die in 38% der Fälle durchgeführte erneute Stentimplantation ist mit einer erhöhten Rate an Spätthrombosen sowie Neointimaformation assoziiert, so dass hier die prolongierte duale Plättchenhemmung bestehend aus ASS 100 mg/d lebenslang und Clopidogrel 75 mg/d über 1 Jahr bzw. je nach Risikoprofil länger, indiziert ist. Nach drei und sechs Monaten ergaben sich eine Zunahme des Lumenverlustes bzw. eine vermehrte Neointimabildung in der 6-Monatskontrolle.

IV.2 Quantitative Koronarangiographie

Aufgrund der unzureichenden Beurteilbarkeit der Relevanz einer visuell festgelegten Koronarstenose und der Variabilität der Einschätzung des Stenosegrades durch den Untersucher, ist die QCA mit genauer Ausmessung der einzelnen Gefäßsegmente eine adäquate Methode zur Quantifizierung des Therapieerfolges des ISR nach VBT.

Um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, ist die Sicherstellung von identischen Untersuchungsbedingungen wie z.B. die gleiche Tischhöhe, identische Winkeleinstellungen sowie die Gabe von Nitraten zur Vermeidung von Vasospasmen nötig. Die Definition der Restenose von $> 50\%$ in der 6-Monats-Kontrolle wurde in Analogie zu den meisten aktuellen Studien festgelegt. Hierbei ergibt sich unabhängig von der Methode zur Reduktion der Restenose eine Inzidenz der Restenose von 30-60%.

Vergleicht man alternative Behandlungsmethoden des ISR mit der VBT, so wird die Wirksamkeit der Brachytherapie deutlich.

So zeigt sich in dieser Arbeit in der 6-Monats-Kontrolle ein Lumenverlust von $0,4 \pm 0,7$ mm verglichen mit $0,73 \pm 0,61$ mm nach erneuter PTCA vs. $0,56 \pm 0,65$ mm nach sieben Monaten in der RESCUT (Restenosis Cutting Balloon Evaluation) -Studie mit Cutting Balloon (3,24).

In einer Arbeit von Serruys et al., in welcher das ISR nach erfolgreicher PTCA mittels QCA nach ein, zwei, drei und vier Monaten untersucht wurde, ergab sich je nach Definition der Restenose (z.B. Stenose von $\geq 50\%$ in der Kontrolluntersuchung) eine Restenoserate von 23,7% nach drei Monaten im Vergleich von nur 14% nach VBT in dieser Arbeit (97).

In weiteren Untersuchungen von Bauters et al zur Behandlung des ISR mittels PTCA zeigte sich in der 6-Monats-Kontrolle eine Restenoserate von 22% vs. 29,8% mit Cutting Ballon in der RESCUT-Studie vs. 47,7% nach erneuter Stentimplantation vs. 20% nach VBT (10, 22). Nach Hochfrequenzrotablation mit anschließender PTCA ergab sich nach sechs Monaten ein ISR von 45%, im Rahmen der ARTIST-Studie sogar von 64,8% (76,109).

Eine Excimer Laser-Behandlung kombiniert mit PTCA führte zu einer postinterventionellen Reduktion des Stenosegrades von $77 \pm 10\%$ auf $11 \pm 12\%$ vs. $76 \pm 17\%$ auf 6 ± 14 nach VBT (53). Nach sechs Monaten kam es zu einem Anstieg auf $60 \pm 26\%$ vs. $20 \pm 20\%$ nach VBT. Dauerman et al. zeigten nach Behandlung mit direktonaler Atherektomie mit nachfolgender PTCA einen akuten Lumengewinn von $1,64 \pm 0,68$ mm vs. $1,53 \pm 0,45$ mm nach alleiniger PTCA vs. $2,2 \pm 0,8$ mm nach VBT (18).

IV.3 Intravaskulärer Ultraschall

Der IVUS erlaubt die Beurteilung der Gefäß- und Plaquemorphologie. Trotz möglicher Komplikationen wie Vasospasmen, Thrombenbildung, Dissektion bis hin zum akuten Gefäßverschluß und leichter Überschätzung der Stentlänge bei exzentrischer Katheterlage können präzise Messungen durchgeführt werden.

In der ROSTER (Rotational Atherectomy Versus Balloon Angioplasty for Diffuse In-Stent Restenosis) -Studie ergab sich nach Behandlung des ISR mit dem Hochfrequenzrotablator eine postinterventionelle IH von $2,1 \pm 0,9$ mm² im Vergleich zur alleinigen PTCA mit $3,3 \pm 1,8$ mm² vs. $2,0 \pm 1,2$ mm² in dieser Arbeit nach VBT.

Mehran et al verglichen die Behandlung mit dem Excimer-Laser mit anschließender PTCA mit der alleinigen PTCA. Hierbei zeigte sich eine postprozedurale Reduktion der IH auf $2,43 \pm 0,92 \text{ mm}^2$ vs. $2,80 \pm 1,35 \text{ mm}^2$.

In einer weiteren Arbeit von Mehran et al. wurden der Excimer Laser und die Hochfrequenz-rotablation mit jeweils nachfolgender PTCA verglichen. Postinterventionell ergab sich jeweils ein Lumengewinn von $5,51 \pm 2,27 \text{ mm}^2$ vs. $5,39 \pm 1,92 \text{ mm}^2$ vs. $7,9 \pm 1,9 \text{ mm}^2$ nach VBT.

Die initial effektivere Plaque-Ablation des Hochfrequenzrotablators wurde durch die nachfolgende PTCA mit einem Lumengewinn von $> 50\%$ ausgeglichen, nach einem Jahr ergab sich kein Unterschied bezüglich der erneuten Revaskularisationsnotwendigkeit (65).

Antoniucci et al. behandelten das ISR durch erneutes Stenting. Hierbei ergab sich eine Restenoserate von 32% nach 10 ± 8 Monaten im Vergleich zur VBT mit 20% nach sechs

Monaten. Bei der Behandlung des ISR mittels Cutting Ballon zeigte eine Arbeit von

Muramatsu et al. einen akuten Lumengewinn von $2,5 \pm 0,8 \text{ mm}^2$ im Vergleich zu alleiniger PTCA mit $1,8 \pm 1,0 \text{ mm}^2$ vs. $7,9 \pm 1,9 \text{ mm}^2$ nach VBT.

In der Kontrolluntersuchung nach durchschnittlich $5,4$ Monaten ergab sich ein Lumenverlust von $0,5 \pm 0,4 \text{ mm}^2$ nach Cutting Ballon vs. $1,3 \pm 0,5 \text{ mm}^2$ nach alleiniger PTCA vs. $0,8 \pm 0,5 \text{ mm}^2$ sechs Monate nach VBT. Der gestentete Gefäßabschnitt veränderte sich hierbei jeweils um $0,4 \pm 0,8 \text{ mm}^2$ (Cutting Ballon), $1,2 \pm 0,5 \text{ mm}^2$ (PTCA) vs. $-0,1 \pm 0,6 \text{ mm}^2$ sechs Monate nach VBT.

Die Wirksamkeit der VBT wurde in dieser Arbeit bereits nach sechs Monaten aufgezeigt.

Im Vergleich zu den ablativen und medikamentösen Therapieansätzen bzw. zu der oft durchgeführten Re-PTCA, stellt somit die VBT eine effiziente Therapieoption des ISR dar.

Zur Beurteilung des Langzeitverlaufes sind Beobachtungszeiträume von bis zu mindestens drei Jahren notwendig, denn durch die antiproliferative Wirkung der Brachytherapie kann es aufgrund einer verzögerten Endothelialisierung des Stents zu Spätthrombosen kommen (56, 77, 115). Der Restenoseprozess selbst kann bis zu zwei Jahre andauern (83). Als Folge wurde die Clopidogrel-Einnahme zusätzlich zu ASS über die üblichen 4 Wochen bis zu einem Jahr und je nach Risikoprofil darüber hinaus erweitert.

V Zusammenfassung

Das in der interventionellen Kardiologie durch vermehrtes Stenting entstandene Problem des Instent-Rezidivs durch Neointimahyperplasie bleibt neben erfolglosen medikamentösen Ansätzen sowie trotz Anwendung zahlreicher Ablationsverfahren bestehen.

Die vaskuläre Brachytherapie stellt hierbei durch Proliferationshemmung Neointimabildender Zellen eine effiziente Behandlungsmethode dar. Dies konnte neben zahlreichen Studien auch in dieser Arbeit gezeigt werden.

Durch die Untersuchung der Veränderungen der Gefäßmorphologie nach PTCA und vaskulärer Brachytherapie mit Strontium-90/Yttrium-90 mittels serielltem intravaskulärem Ultraschall nach drei und sechs Monaten konnten Aussagen über den frühen Verlauf des Instent-Rezidivs gemacht werden. Aufgrund des deutlich längeren Restenoseprozesses wurden weitere Studien mit Nachbeobachtungszeiten von > 2 Jahren durchgeführt, welche neben der Wirksamkeit der vaskulären Brachytherapie auch Nebenwirkungen wie die Spätthrombose durch verzögerte Endothelialisierung des Stents nach Bestrahlung zeigten. Daraufhin wurde die duale Plättchenhemmung mit Acetylsalicylsäure und zusätzlicher Clopidogrel-Gabe erweitert.

Seit ca. acht Jahren haben Drug-eluting-Stents zur Behandlung des Instent-Rezidivs die vaskuläre Brachytherapie weitgehend abgelöst.

Durch Freisetzung antiproliferativer Substanzen wird die Neointimaformation unterdrückt, die Instent-Rezidiv-Rate gesenkt sowie erneute Revaskularisationsmaßnahmen deutlich reduziert (20).

Zu den meistverwendeten Drug-eluting-Stents in Deutschland zählen der mit Sirolimus (Rapamycin) beschichtete Cypher®-Stent sowie der mit Paclitaxel beschichtete Taxus®-Stent. Diese sind zusammen mit dem mit Zotarolimus beschichtetem Endeavor®-Stent und dem mit Everolimus beschichtetem Xience V-/Promus®-Stent in Studien mit primärem klinischen Endpunkt wirksam (siehe SIRIUS, TAXUS-IV und -V, ENDEAVOR-II und -IV, SPIRIT-III). Den hierbei ebenfalls auftretenden Spätthrombosen wird über eine Verlängerung der dualen Plättchenhemmung analog der vaskulären Brachytherapie Rechnung getragen. Als neue Therapieoption wird derzeit die Wirksamkeit von medikamenten-freisetzenden Ballonkathetern in randomisierten Studien geprüft.

VI Abkürzungen

IH	Intimal Hyperplasia= Intima Hyperplasie
ISR	Instent-Rezidiv
IVUS	intravaskulärer Ultraschall
L	Lumen
P+M	Plaque+Media
QCA	Quantitative Koronarangiographie
RCA	Rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RP	residualer Plaque
VBT	vaskuläre Brachytherapie

VII Literaturverzeichnis

- 1: Aarnoudse MW, Lamberts HB, Dijk F, Vos J, de Vries AJ. Monocytes and radiation-induced atheromatosis in rabbits. *Virchows Arch B*. 1984;47:211-216.
- 2: Adelman G, Steel F, Staubesand J, Wannenmacher M. Ultrastrukturelle Befunde und morphometrische Befunde an der A. femoralis normotoner und hypertoner Ratten in der Früh- und Spätphase nach fraktionierter Röntgenbestrahlung. *Verh Anat Ges*. 1986;80:587-588.
- 3: Albiero R, Silber S, Di Mario C et al. Cutting balloon versus conventional balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: results of the restenosis cutting balloon evaluation trial (RESCUT). *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:943-949.
- 4: Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez R et al. Long-term outcome and determinants of event-free survival in patients treated with balloon angioplasty for in-stent restenosis. *Am J Cardiol*. 1999;83:1268-1270.
- 5: Alfonso F, Zueco J, Cequier A et al. A randomised comparison of repeat stenting with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:796-805.
- 6: Al Suwaidi J, Berger P, Holmes DR. Coronary artery stents. *JAMA* 2000; 284:1828-1836.
- 7: Antoniucci D, Valenti R, Moschi G et al. Stenting for in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2000;49:376-381.
- 8: Auer J, Maurer E, Berent R et al. Clinical and angiographic outcome after cutting balloon angioplasty. *J Interv Cardiol*. 2003;16:15-21
- 9: Baim DS, Levine MJ, Leon MB, Levine S, Ellis SG, Schatz RA. Management of restenosis within the Palmaz-Schatz coronary stent (the US multicenter experience. The US Palmaz-Schatz Stent Investigators). *Am J Cardiol* 1993;71:364-366.
- 10: Bauters C, Banos JL, Van Belle E et al. Six-month angiographic outcome after successful repeat percutaneous intervention for in-stent restenosis. *Circulation* 1998;97:318-321.
- 11: Bermejo J, Botas J, Garcia E, et al. Mechanisms of residual lumen stenosis after high pressure stent implantation. A quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound study. *Circulation* 1998;98:112-118.

- 12: Bestehorn HP, Neumann FJ, Buttner HJ et al. Evaluation of the effect of oral verapamil on clinical outcome and angiographic restenosis after percutaneous coronary intervention: the randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter Verapamil Slow-Release for Prevention of Cardiovascular Events After Angioplasty (VESPA) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2160-2165.
- 13: Birnbaum Y, Fishbein MC, Luo H et al. Regional remodeling of atherosclerotic arteries: a major determinant of clinical manifestations of disease. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1149-1164.
- 14: Brosius FC, Waller BF, Roberts WL. Analysis of 16 young (aged 15-33 years) necropsy patients who received over 3500 rads to the heart. *Am J Med*. 1981; 70:519-530.
- 15: Bruining N, Sabate M, de Feyter P et al. Quantitative measurements of in-stent restenosis: a comparison between quantitative coronary ultrasound and quantitative coronary angiography. *Catheter Cardiovasc Intervent*. 1999;48:133-142.
- 16: Chaves AJ, Sousa AG, Mattos LA et al. Volumetric analysis of in-stent intimal hyperplasia in diabetic patients treated with or without abciximab: results of the Diabetes Abciximab steNT Evaluation (DANTE) randomized trial. *Circulation* 2004;109:861-866.
- 17: Condado JA, Waksman R, Gurdiel O, Espinosa R, Gonzalez J, Burger B, Villoria G, Acquatella H, Crocker IR, Seung KB, Liprie SF. Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans. *Circulation* 1997;96:727-732.
- 18: Dauerman HL, Baim DS, Cutlip DE, Cohen DJ. Mechanical debulking versus balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis. *Am. J. Cardiol*. 1998; 82:277-284.
- 19: De Leon H, Scott NA, Martin F et al. Expression of nonmuscle myosin heavy chain-B isoform in the vessel wall of porcine coronary arteries after balloon angioplasty. *Circ Res*. 1997;80:514-519.
- 20: Dibra A, Kastranti A, Alfonso F et al. Effectiveness of drug-eluting stents in patients with bare-metal in-stent restenosis; meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:616-623.
- 21: DiMario C., The SHK, Madretsma S. Detection and characterization of vascular lesions by intravascular ultrasound. An in vitro study correlated with histology. *J Am Soc Echocard*. 1992;5:135-146.
- 22: Elezi S, Kastrati A, Hadamitzky M et al. Clinical and angiographic follow-up after balloon angioplasty with provisional stenting for coronary in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 1999;48:151-156.
- 23: Elezi S, Kastrati A, Pache J et al. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1866-1873.

- 24: Eltchaninoff, H, Koning R, Tron C, Gupta V, Cribier A. Balloon angioplasty for the treatment of coronary in-stent restenosis: immediate results and 6-month angiographic recurrent restenosis rate. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:980-984.
- 25: EPISTENT investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to asses safety of coronary stenting with use of platalet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platalet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1998;352:87-92.
- 26: Fishman D, Leon M, Baim D et al. A randomized comparison of coronary stent-placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Eng J Med.* 1994;331:496-501.
- 27: Garzon PP, Eisenberg MJ. Functional testing for the detection of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2001;17:41-48.
- 28: Ge J., Erbel R, Seidel I, Gorge G, Reichert T, Gerber T, Meyer J. Experimentelle Uberprufung der Genauigkeit und Sicherheit des intraluminalen Ultraschalls. *Z Kardiol.* 1991;80:595-601.
- 29: Gellmann J, Healey G, Qingsheng C, Tselentakis MJ. The effect of very low dose irradiation on restenosis following balloon angioplasty. A study in the atherosclerotic rabbit. *Circulation* 1991;84:II-46A-59A.
- 30: Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update The 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002;106:1883-1892.
- 31: Hallahan DE, Virudachalam S. Ionizing radiation mediates expression of cell adhesion molecules in distinct histological patterns within the lung. *Cancer Res.* 1997;57:2096-2099.
- 32: Haude M, Erbel R, Issa H et al. Quantitative analysis of elastic recoil after balloon angioplasty and after intracoronary implantation of balloon-expandable Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:26-34.
- 33: Hausleiter J, Kastrani A, Mehili J et al. Impact of lesion complexity on the capacity of a trial to detect differences in stent performance: results from the ISAR-STEREO-trial. *Am Heart J* 2003;146:882-886.
- 34: Hausleiter J, Kastrati A, Mehili J et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of oral sirolimus for restenosis prevention in patients with in-stent restenosis; the Oral Sirolimus to Inhibit Recurrent In-Stent Stenosis (OSIRIS) trial. *Circulation* 2004;110:790-795.

- 35: Hausmann D, Erbel R, Alibelli-Chemarin MJ et al. The Safety of Intracoronary Ultrasound. A Multicenter Survey of 2207 Examinations. *Circulation* 1995; 91:623-630.
- 36: Heckmann M, Douwes K, Peter R, Degitz K. Vascular activation of adhesion molecule mRNA and cell surface expression by ionizing radiation. *Exp Cell Res.* 1998; 238:148-154.
- 37: Hehrlein C, Kaiser S, Riessen R, Metz J, Fritz P, Kubler W. External beam radiation after stent implantation increases neointimal hyperplasia by augmenting smooth muscle cell proliferation and extracellular matrix accumulation. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34:561-566.
- 38: Hehrlein C. Kardiovaskuläre Strahlentherapie, ein multidisziplinäres Lehrbuch. Steinkopff-Verlag Darmstadt 2000, 1. Auflage
- 39: Hoffmann R, Jansen C, König A et al. Stent design related neointimal tissue proliferation in human coronary arteries; an intravascular ultrasound study. *Eur Heart J* 2001; 22:2007-2014.
- 40: Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:1247-1254.
- 41: Hoffmann R, Mintz GS, Pichard AD et al. Intimal hyperplasia thickness at follow-up is independent of stent size: a serial intravascular ultrasound study. *Am J Cardiol.* 1998;82:1168-1172.
- 42: Hoffmann R, Mintz GS, Popma JJ et al. Chronic arterial responses to stent implantation: a serial intravascular ultrasound analysis of Palmaz-Schatz stents in native coronary arteries. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1134-1139.
- 43: Holmes DR Jr, Vlietstra RE, Smith HC et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung and Blood Institute. *Am J Cardiol.* 1984;53:77C-81C.
- 44: Hopewell JW, Wright EA. The nature of latent cerebral irradiation damage and its modification by hypertension. *Br J Radiol.* 1970;43:161-167.
- 45: Hoshiga M, Alpers CE, Smith LL et al. AlphaV β 3 integrin expression in normal and atherosclerotic artery. *Circ Res.* 1995;77:1129-1135.
- 46: Jabs A, Krämer S, Skowasch D, Lüderitz B, Bauriedel G. Coincident presence of HSP47 and Bcl-2 early post arterial trauma. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:20A.
- 47: Kallfass E, Krämlinig HJ, Schultz-Hector S. Early inflammatory reaction of the rabbit coeliac artery wall after combined intraoperative (IORT) and external (ERT) irradiation. *Radiother Oncol.* 1996;39:167-178.

- 48: Karas SP, Gravanis MB, Santoian EC et al. Coronary intimal proliferation after balloon injury and stenting in swine: an animal model of restenosis. *J Am Coll Cardiol.*1992; 20:467-474.
- 49: Keane D, Schuurbijs J, Slager CJ et al. Comparative quantitative mechanical, radiographic, and angiographic analysis of eight coronary stent designs. In: *Cardiology*, Rotterdam: Erasmus University, Rotterdam, 1995;pp:243-271.
- 50: King SB, Williams DO, Chougule P, Klein L, Waksman R, Hilstead R, Macdonald J, Anderberg K, Crocker IR. Endovascular β -radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty: *Circulation* 1998;97:2025-2030.
- 51: König A, Schiele TM, Rieber J et al. Stent design-related coronary artery remodeling and patterns of neointima formation following self-expanding and balloon-expandable stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002;56:478-486.
- 52: Köster, R., Hamm CW, Seabra-Gomes R, Herrmann G, Sievert H, Macaya C, Fleck E, Fischer K, Bonnier JJ, Fajadet J, Waigand J, Kuck KH, Henry M, Morice MC, Pizzulli L, Webb-Peploe MM, Buchwald AB, Ekstrom L, Grube E, Al Kasab S, Colombo A, Sanati A, Ernst SM, Haude M, Serruys PW et al. Laser angioplasty of restenosed coronary stents: results of a multicenter surveillance trial. The Laser Angioplasty of Restenosed Stents (LARS) Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:25-32.
- 53: Köster R, Kahler J, Terres W et al. Six-month clinical and angiographic outcome after successful excimer laser angioplasty for in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36:69-74
- 54: Kraukau I, Lapp H, Das Herzkatheterbuch. Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken. Georg Thieme Verlag KG 2005, 2. Auflage.
- 55: Lauk S, Trott KR. Radiation induced heart disease in hypertensive rats. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;14:109-114.
- 56: Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, Tripuraneni P, Lansky AJ, Jani S, Wong SC, Fish D, Ellis S, Holmes DR, Kerieakes D, Kuntz RE. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med* 2001;344:250-256.
- 57: Loftus CM, Biller J, Hart MN, Cornell SH, Hiratzka LF. Management of radiation-induced accelerated carotid atherosclerosis. *Arch Neurol.* 1987;44:711-714.
- 58: Mahdi NA, Pathan AZ, Harrell L et al. Directional coronary atherectomy for the treatment of Palmaz-Schatz in-stent restenosis. *Am J Cardiol.* 1998;82:1345-1351.
- 59: Maresta A, Balducelli M, Cantini L et al. Trepidil (triazolopyrimidine), a platelet platelet-derived growth factor antagonist, reduces restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Results of the randomised, double-blind STARC study. *Studio Trepidil versus Aspirin nella Restenosi Coronarica.* *Circulation* 1994;90:2710-2715.

- 60: Mayberg MR, Luo Z, London S, Gajdusek C, Rasey JS. Radiation inhibition Of intimal hyperplasia after arterial injury. *Radiat Res.* 1995;142:212-220.
- 61: McKenna CJ, Burke S, Opgenroth TJ et al. Selective ET-A receptor antagonism reduces neointimal hyperplasia in a porcine coronary stent model. *Circulation* 1998; 97:2551-2556.
- 62: Mehili J, Kastrati A, Schühlen H et al. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. *Circulation* 2004;110:3627-3635.
- 63: Mehran R, Dangas G, Abizaid AS et al. Angiographic patterns of instent-restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999;100:1872-1878.
- 64: Mehran R, Dangas G, Abizaid A et al. Treatment of focal in-stent restenosis with balloon angioplasty alone versus stenting: short- and long-term results. *Am Heart J.* 2001;141: 610-614.
- 65: Mehran, R, Dangas G, Mintz GS, Waksman R, Abizaid A, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Lansky AJ, Stone GW, Leon MB: Treatment of in-stent restenosis with excimer laser coronary angioplasty versus rotational atherectomy: comparative mechanisms and results. *Circulation* 2000;101:2484-2489.
- 66: Mehran R, Mintz GS, Satler LF et al. Treatment of in-stent restenosis with excimer laser coronary angioplasty: mechanisms and results compared with PTCA alone. *Circulation* 1997;96:2183-2189.
- 67: Mintz GS, Popma J, Pichard A et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:35-43.
- 68: Miyamoto T, Araki T, Hiroe M et al. Standalone cutting balloon angioplasty for treatment of stent-related restenosis: acute results and 3- to 6-month angiographic recurrent restenosis rates. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001;54:301-308.
- 69: Muramatsu T, Tsukahara R, Ho M et al. Efficacy of cutting balloon angioplasty for in-stent restenosis: an intravascular ultrasound evaluation. *J Invasive Cardiol.* 2001; 13:439-444.
- 70: Nageh T, de Belder AJ, Thomas MR, Williams IL, Wainwright RJ. A randomized trial of endoluminal reconstruction comparing the NIR stent and the Wallstent in angioplasty of long segment coronary disease: results of the RENEWAL Study. *Am Heart J* 2001;141:971-976.
- 71: Nakamura M, Yock PG, Bonneau HN et al. Impact of peri-stent remodeling on restenosis: a volumetric intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001;103:2130-2132.

- 72: Popma JJ, Heuser R, Suntharalingam M, Teirstein P, Massullo V, Bass T, Henderson R, Silber S, von Rottkay P, Lansky AJ, Bonan R, Kuntz RE for the START Investigators: Late Clinical and Angiographic Outcomes After Use of 90-Sr/90-Y Beta-Radiation for the Treatment of In-Stent Restenosis. Results from the Stents And Radiation Therapy (START) Trial. Late Breaking Clinical Trials, 49th Annual Scientific Session 2000.
- 73: Prati F, Di Mario C, Moussa I et al. In-stent neointimal proliferation correlates with the amount of residual plaque burden outside the stent: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 1999;99:1011-1014.
- 74: Prati F, Pawlowski T, Sommariva L et al. Intravascular ultrasound and quantitative coronary angiography assessment of late in-stent restenosis: in vivo human correlation and methodological implications. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002;57:155-160.
- 75: Radke PW, Kaiser A, Frost C, Sigwart U. Outcome after treatment of coronary in-stent restenosis; results from a systematic review using metaanalysis techniques. *Eur Heart J* 2003;24:266-273.
- 76: Radke, PW, Klues HG, Haager PK, Hoffmann R, Kastrau F, Reffellmann T, Janssens U, vom Dahl J, Hanrath P. Mechanisms of acute lumen gain and recurrent restenosis after rotational atherectomy of diffuse in-stent restenosis: a quantitative angiographic and intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:33-39.
- 77: Raizner AE, Oesterle SN, Waksman R, Serruys PW, Colombo A, Lim YL, Yeung AC, van der Giessen WJ, Vandertie L, Chiu JK, White LR, Fitzgerald PJ, Kaluza GL, Ali NM. Inhibition of restenosis with beta-emitting radiotherapy: Report of the Proliferation Reduction with Vascular Energy Trial (PREVENT). *Circulation* 2000; 102:951-958.
- 78: Reidy MA. Endothelial regeneration VII. Interaction of smooth muscle cells with endothelial regrowth. *Lab Invest.* 1988;59:36-43.
- 79: Reimers B, Moussa I, Akiyama T, Tucci G, Ferraro M, Martini G, Blengino S, Di Mario C, Colombo A. Long-term clinical follow-up after successful repeat percutaneous intervention for stent restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:186-192.
- 80: Riessen R, Isner JM, Blessing E et al. Regional differences in the distribution of the proteoglycans biglycan and decorin in the extracellular matrix of atherosclerotic and restenotic human coronary arteries. *Am J Pathol.* 1994;144:962-974.

- 81: Sanchez PL, Rodriguez-Alemparte M, Colon-Hernandez PJ et al. Directional coronary catheterectomy vs. rotational atherectomy for the treatment of in-stent restenosis of native coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003;58:155-161.
- 82: Schiele TM et al. Current understanding of coronary in-stent restenosis. *Z Kardiol.* 2005;94:772-790.
- 83: Schiele TM, Pöllinger B, Kantlehner R et al. Evolution of angiographic restenosis rate and late lumen loss after intracoronary beta radiation for in-stent restenotic lesions. *Am J Cardiol.* 2004;93:836-842.
- 84: Schnaack SD, Mudra H, Spes CH et al. Dobutamine stress echocardiography for assessment of intracoronary stent implantation. *Z Kardiol.* 1999;88:615-621.
- 85: Schömig A, Kastrati A, Elezi S et al. Bimodal distribution of angiographic measures of restenosis six month after coronary stent placement. *Circulation* 1997;96:3880-3887.
- 86: Schultz-Hector S. Radiation-induced cardiotoxicity: experimental data. Late sequelae in oncology. In: Dunst R, Sauer R (eds) *Medical Radiology. Diagnostic Imaging and Radiation Oncology.* Springer, Heidelberg, 1995;pp:181-190.
- 87: Schwartz RS, Holmes Dr Jr, Topol E. The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal for cellular mechanisms. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1284-1293.
- 88: Schwartz RS, Koval TM, Edwards WD, Camrud AR, Bailey KR, Browne K, Vliesta RE, Holmes DR. Effects of external beam irradiation on neointimal hyperplasia after experimental coronary artery injury. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:1106-1113.
- 89: Schwartz RS, Murphy JG, Edwards WD et al. Restenosis after balloon angioplasty, a practical proliferative model in porcine coronary arteries. *Circulation* 1990; 82:2190-2200.
- 90: Schwartz RS. Pathophysiology of restenosis: interaction of thrombosis, hyperplasia, and/or remodeling. *Am J Cardiol.* 1998;81:14E-17E.
- 91: Schwartz RS, Topol EJ, Serruys PW et al. Artery size, neointima, and remodeling. Time for some standards. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:2087-2094.
- 92: Schwartz SM, Campbell CR, Campbell JH. Replication of smooth muscle cells in vascular disease. *Circ Res.* 1986;58:427-444.
- 93: Scott NA, Martin F, Simonet L et al. Contribution of adventitial myofibroblasts to vascular remodeling and lesion formation after experimental angioplasty in pig coronary arteries. *FASEB J* 1995;9:A845.
- 94: Scott NA, Ross CE, Dunn B et al. Identification of a potential role for the adventitia in vascular lesion formation after balloon overstretch injury in porcine coronary arteries. *Circulation* 1996;93:2178-2187.

- 95: Serruys P, De Jaegere P, Kiemeneij F et al. A comparison of balloon-expandable stent-implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med.* 1994;331:489-495.
- 96: Serruys PW, Kay IP, Disco C, Deshpande NV, de Feyter PJ. Periprocedural quantitative coronary angiography after Palmaz-Schatz stent implantation predicts the restenosis rate at six months: results of a metaanalysis of the Belgian Netherlands Stent study BENESTENT I, BENESTENT II Pilot, BENESTENT II and MUSIC trials Multicenter Ultrasound Stent In Coronaries. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1067-1074.
- 97: Serruys PW, Luijten HE, Beatt KJ, Geuskens R, de Feyter PJ, van den Brand M, Reiber JH, ten Katen HJ, van Es GA, Hugenholtz PG. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time-related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months. *Circulation* 1988;77:361-371.
- 98: Sharma S., Duvvuri S, Dangas G, Kini A, Vidhun R, Venu K. Ambrose JA, Marmur JD. Rotational atherectomy for in-stent restenosis: acute and long-term results of the first 100 cases. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1358-1365.
- 99: Sharma SK, Kini A, Mehran R, Lansky A, Kobayashi Y, Marmur JD. Randomised trial of Rotational Atherectomy Versus Balloon Angioplasty for Diffuse in-stent Restenosis (ROSTER). *Am Heart J* 2004;147:16-22.
- 100: Shiran A, Mintz GS, Waksman R et al. Early lumen loss after treatment of in-stent restenosis. An intravascular ultrasound study. *Circulation* 1998;98:200-203.
- 101: Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK et al. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines)-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation* 2001;103:3019-3041.
- 102: Strauss BH, Chisholm RJ, Keeley FW et al. Extracellular matrix remodeling after balloon angioplasty injury in a rabbit model of restenosis. *Circ Res.* 1994; 75:650-658.
- 103: Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz G, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steutermann S, Morris NB, Leon MB, Tripuraneni P: Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med.* 1997;336:1697-1703.
- 104: Teirstein, PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steutermann S, Sirkin K, Cloutier DA, Leon MB, Tripuraneni P: Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation* 2000;101:360-365.
- 105: van Buuren F, Horstkotte D, 22. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland, *Kardiologie* 2009;5:437-442.

- 106: Verin V, Popowski Y, Urban P, Belenger J, Redard M, Costa M, Widmer MC, Pouzaud M, Nouet P, Grob E, Schwager M, Kurtz JM, Rutishauser W. Intra arterial β -irradiation prevents neointimal hyperplasia in a hypercholesterinemic rabbit restenosis model. *Circulation* 1995;92:2284-2290.
- 107: Verin V., P. Urban, Y. Popowski, M. Schwager, P. Nouet, P.A. Dorsaz, P. Chatelain, J.M. Kurtz, W. Rutishauser. Feasibility of intracoronary β -radiation to reduce restenosis after balloon angioplasty. *Circulation* 1997;95:1138-1144.
- 108: Verin, V, Popowski Y, de Bruyne B, Baumgart D, Sauerwein W, Lins M, Kovacs G, Thomas M, Calman F, Disco C, Serruys PW, Wijns W: Endoluminal beta-radiation therapy for the prevention of coronary restenosis after balloon angioplasty. The Dose-Finding Study Group. *N Engl J Med.* 2001;344:243-249.
- 109: vom Dahl J, Dietz U, Haager PK et al. Rotational atherectomy does not reduce recurrent in-stent stenosis: results of the angioplasty versus rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis trial (ARTIST). *Circulation* 2002; 105:583-588.
- 110: Von Birgelen C, Di Mario C, Li W et al. Morphometric analysis in three-dimensional intracoronary ultrasound: an in vitro and in vivo study performed with a novel system for the contour detection of lumen and plaque. *Am Heart J.* 1996;132:516-527.
- 111: Waksman R, Ajani AE, Pinnow E, et al. Twelve versus six month of clopidogrel to reduce cardiac major events in patients undergoing-radiation therapy for in-stent restenosis: Washington Radiation for In-Stent restenosis Trial (WRIST) 12 versus WRIST PLUS. *Circulation* 2002;106:776-778.
- 112: Waksman R, Bhargava B, Mintz GS et al. Late total occlusion after intracoronary brachytherapie for patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:65-68.
- 113: Waksman R, Raizner AE, Young AC, Lansky AJ, Vandertie L. Use of localised intracoronary β -radiation in treatment of instent restenosis: the INHIBIT randomised controlled trial. *The Lancet* 2002;9306:551-557.
- 114: Waksman R, White RL, Chan RC, Bhargava B, Parker M, Bass BG, Satler LF Mehran R, Basalga J, Kent KM, Pichard AD, Leon MB: Intracoronary beta radiation therapy for in-stent restenosis: Preliminary report from a single center clinical study. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:19A.
- 115: Waksman R, White RL, Chan RC, Bass BG, Geirlach L, Mintz GS, Satler LF, Mehran R, Serruys PW, Lansky AJ, Fitzgerald P, Bhargava B, Kent KM, Pichard AD, Leon MB: Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation* 2000;101:2165-2171.
- 116: Waksman R, Robinson KA, Crocker IR, Gravanis MB, Cipolla GD, Seung KB, King SB III. Intracoronary radiation decreases the second phase of intimal hyperplasia in a repeat balloon angioplasty model of restenosis. *Int J Radial Oncol Biol Phys.* 1997;39:475-480.

- 117: Walker LN, Ramsay MM, Bowyer DE. Endothelial healing following defined injury to rabbit aorta: depth of injury and mode of repair. *Arteriosclerosis* 1983;47:123-130.
- 118: Wallner K, Sharifi BG, Shah PK et al. Adventitial remodeling after angioplasty is associated with expression of tenascin mRNA by adventitial myofibroblasts. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:655-661.
- 119: Werner GS, Schuenemann S, Knies A, Scholz KH, Kreuzer H. Intracoronary ultrasound during recanalization of chronic coronary occlusions: relation to restenosis and reocclusion after balloon angioplasty or stent implantation. *Z Kardiol*. 1998; 87:56-66.
- 120: Wiedermann JG, Marboe C, Amols H, Schwartz A, Weinberger J. Intracoronary irradiation markedly reduces neointimal proliferation after balloon angioplasty in swine: persistent benefit at 6-month follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25: 1451-1456.
- 121: Wilcox JN, Waksman R, King SB, Scott NA. The role of the adventitia in the arterial response to angioplasty: the effect of intravascular radiation. *Int J Radial Oncol Biol Phys*. 1996;36:789-796.
- 122: Yoshitomi Y, Kojima S, Yano M et al. Does stent design affect probability of restenosis? A randomised trial comparing Multilink stents with GFX stents *Am Heart J*. 2001;142:445-451.

VIII Danksagung

An dieser Stelle möchte ich noch einmal ganz besonders danken:

PD Dr. med. Thomas Schiele

für die Vergabe des Themas, der Möglichkeit in seiner Abteilung die Arbeit durchführen zu können sowie für seine freundliche Unterstützung und konstruktive Kritik.
Seine wissenschaftliche Erfahrung hat entscheidend zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen.

Monika Baylacher

für Ihre Unterstützung in organisatorischen Fragen.

Meiner Familie, Philipp Minzlaff, Reinhold und Thorsten Zerhau

für die Unterstützung in jeglicher Hinsicht.

IX Lebenslauf

10.06.1976	Geburt in Bad Tölz als Tochter von Werner Zimmermann, Diplom-Ingenieur und Maria Zimmermann, EDV-Kauffrau
1982-1987	Grund-/Volksschule Wettstetten
1987-1996	Katharinen-Gymnasium Ingolstadt, Abitur
1996/1997	BWL-Studium an der Katholischen Universität Eichstätt
1997-2003	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
12.12.2003	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
17.12.2003	Approbation durch die Regierung von Oberbayern
01/04-04/10	AIP/Assistenzärztin in der Medizinischen Klinik I des Klinikums Ingolstadt (Prof. Pfafferott)
28.04.2010	Facharztprüfung Innere Medizin
seit 04/10	kardiologische Weiterbildung in der Praxis Dr. Hellwig/Senner/Fahn/Dietl in Ingolstadt